

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 7 mai 2014
a fait l'objet d'une audition le 19 novembre 2014.
L'avis définitif a été adopté le 17 décembre 2014.*

PRADAXA 75 mg, gélules

B/10 (CIP : 34009 385 255 4 0)

B/30 (CIP : 34009 385 256 0 1)

B/60 (CIP : 34009 385 257 7 9)

PRADAXA 110 mg, gélules

B/10 (CIP : 34009 385 260 8 0)

B/30 (CIP : 34009 385 261 4 1)

B/60 (CIP : 34009 385 262 0 2)

PRADAXA 150 mg, gélules

B/60 1 (CIP : 34009 419 453 8 0)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	dabigatran étexilate (mésilate)
Code ATC (2012)	B01AE07 (antithrombotique, inhibiteur direct de la thrombine)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Gélules à 75 mg et à 110 mg : « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. » Gélules à 110 mg et à 150 mg : « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : - antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), - âge \geq 75 ans, - insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), - diabète, - hypertension artérielle. »

En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche ou du genou :

SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

En prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire :

SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de PRADAXA comme celle de XARELTO et d'ELIQUIS dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
Recommandations de la Commission	La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Dates initiales (procédure centralisée) : - 18 mars 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (gélules à 75 et à 110 mg) - 1 août 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (gélules à 110 et à 150 mg)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC	2012 B Sang et organes hématopoïétiques B01A Antithrombotiques B01AE Inhibiteurs directs de la thrombine B01AE07 dabigatran etexilate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités PRADAXA 75 mg et 110 mg gélules réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/11/2008 par arrêté du 13/11/2008 (JO du 19/11/2008). La demande de réinscription concerne également PRADAXA 150 mg gélules (B/60) dans le cadre d'un renouvellement conjoint.

En vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission a été sollicitée¹ par Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé afin de disposer d'un avis de la Commission de la transparence sur une éventuelle modification des conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques à base d'un anticoagulant oral non antivitamine K (PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS), en particulier compte tenu de la place de ces molécules dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire.

Pour rappel, le principe actif de PRADAXA, le dabigatran, un anticoagulant non antivitamine K, est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. Celle-ci permettant la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillot.

Depuis le début de l'instruction de cette réévaluation de PRADAXA, son libellé d'indication a été modifié (les modifications apparaissent en gras) :

« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes **atteints de fibrillation atriale non valvulaire présentant une (FANV) et présentant associée à un ou plusieurs facteur(s) de risque suivants tels que :**

- Antécédent d'AVC, d'accident vasculaire ischémique transitoire (AIT) **ou d'ES,**
- **Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %**
- **Age ≥ 75 ans,**
- Insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II),
- **diabète,**
- **Hypertension artérielle. »**

¹ Saisine du 23 janvier 2014.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Gélules à 75 mg et à 110 mg : « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

Gélules à 110 mg et à 150 mg : « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge \geq 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II),
- diabète,
- hypertension artérielle. »

04 POSOLOGIE

Note. Les paragraphes en caractères gras sont nouveaux par rapport à l'avis rendu en 2008.

04.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie programmée

« Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou : la dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une fois par jour. **Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie** d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale **puis de poursuivre à la posologie** de 2 gélules en une prise par jour **pour une durée totale de traitement de 10 jours.**

Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche : la dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise. **Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie orale à la posologie** d'une seule gélule 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale **puis de poursuivre à la posologie** de 2 gélules en une prise par jour **pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.**

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de PRADAXA est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise :

- **patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, CICr 30-50 mL/min)**
- **patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine (des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine)**
- **patients âgés de 75 ans ou plus. »**

Le RCP précise que :

- Il existe peu de données cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (**CICr 30-50 mL/min**) et chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- L'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire mais une surveillance clinique étroite est recommandée.
- **Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par dabigatran etexilate et vérapamil, une diminution de la posologie de PRADAXA à 75 mg par jour doit être envisagée.**

04.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

La dose quotidienne recommandée de PRADAXA est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours.

Pour les deux groupes de patients suivants, la dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus
- patients traités de façon concomitante par du vérapamil

Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de PRADAXA de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

- Patients âgés de 75 à 80 ans
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée
- Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien
- Autres patients présentant un risque augmenté de saignement

Le RCP précise que :

- La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. **Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans : la fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par PRADAXA, au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple).**
- Les patients présentant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. Une posologie de 220 mg/j, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur.
- Poids : sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire, mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg.

Dans les deux indications, le RCP précise que :

- Avant l'initiation d'un traitement par PRADAXA, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CICr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min). La fonction rénale doit être également ~~régulièrement surveillée~~ **évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou de prise de d'association avec certains médicaments utilisés seuls ou en association (diurétiques par exemple).** Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques **évaluant la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou** et la prévention des AVC et des ES liés à une fibrillation atriale. **Aucune expérience de traitement n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de PRADAXA n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées.**

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 (demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour PRADAXA 75 mg et 110 mg)
Indication	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1ère intention ; il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique).
ASMR (libellé)	PRADAXA (dabigatran etexilate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à LOVENOX (énoxaparine). La Commission note la mise à disposition d'une forme orale utile dans cette indication.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par PRADAXA permettant de connaître : - les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type d'anesthésie, comorbidités, etc.) - les conditions réelles d'utilisation de PRADAXA (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, etc.), - la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux, - la tolérance en termes de saignements majeurs, - l'impact sur l'organisation des soins (niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.). NB. Les résultats de cette étude sont discutés au chapitre 8.1.5.
Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour PRADAXA 150 mg et pour PRADAXA 110 mg dans l'extension d'indication)
Indication	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : • Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique • Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % • Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) • Age ≥ 75 ans • Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1ère ou de 2 ^{ème} intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM ; un intérêt de santé publique faible est attendu).
ASMR (libellé)	A la posologie de 150x2 mg/j, le dabigatran (PRADAXA) a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une fibrillation atriale et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves. A la posologie de 110 mg x2/j, seule la non-infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée. L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à

privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mgx2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale.

En conséquence, la Commission considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.

Etudes demandées

Eu égard aux résultats de l'étude RELY et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran (PRADAXA) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,
- les conditions d'utilisation de PRADAXA : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1ère ou de 2ème intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais,
- l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Modalités de prise en charge de PRADAXA dans l'indication prévention des AVC/ES :

Pays	Prise en charge			
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours		Périmètres (indications) et condition(s) particulières*
		CO	FA	
Allemagne	Septembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Autriche	Février 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Belgique	Juillet 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Bulgarie	Janvier 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Chypre		Non	Non	
Danemark	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Espagne	Novembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction au niveau national
Estonie		Oui	En cours	
Finlande	Avril 2012	Oui	Oui	2^{ème} intention après les AVK (TTR inférieur à 60%)
Grèce	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Hongrie		Oui	En cours	
Irlande	Juillet 2012	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) mal équilibrés sous AVK, (2) qui nécessitent un traitement périodique régulier avec un médicament qui interagit avec la warfarine, (3) qui sont allergiques à la warfarine
Italie	Mai 2013	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) avec un CHA2DS2-VASC ≥ 1 et un HAS-BLED > 3, (2) traités par warfarine pour qui le TTR est <70%, (3) ayant des difficultés à réaliser les dosages d'INR. Prescriptions réservées aux spécialistes
Lettonie		Non	En cours	
Lituanie		Non	En cours	
Luxembourg	Mai 2012	Oui	Oui	Prescriptions réservées aux cardiologues
Malte		En cours	En cours	
Pays-Bas	Décembre 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Pologne		Oui	En cours	
Portugal	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
République tchèque	Mai 2012	Oui	Oui	2^{ème} intention après les AVK
Roumanie		Non	En cours	
Royaume-Uni	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Slovaquie	Avril 2012	Oui	Oui	1^{ère} intention seulement chez les patients présentant une contre-indication aux AVK ou ayant eu récemment un AVC, un AIT ou une ES. Et, 2^{ème} intention pour tous les autres patients
Slovénie	Août 2012	Oui	Oui	2^{ème} intention après les AVK (si TTR <60%) et initiation par les spécialistes uniquement
Suède	Décembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Canada	Juin 2011 (publication CDR)	Non	Oui	Patients mal équilibrés sous AVK ou patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux AVK
Japon	Mars 2011	Non	Oui	Pas de restriction
USA	Octobre 2010	Non	Oui	Pas de restriction dans la plupart des plans gouvernementaux et commerciaux

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 En prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) Lab. BMS	Non anti-Xa	Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	18/01/2012	Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
XARELTO 10 mg (rivaroxaban) Lab. Bayer)	Non anti-Xa	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	21/01/2009 03/12/2014	Important Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine Inchangée

Les autres comparateurs sont les HBPM, HNF, ARIXTRA 2,5 mg pour la thromboprophylaxie initiale et les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione) pour la thromboprophylaxie prolongée².

07.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) Lab. BMS	Non anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).	12/06/2013 03/12/2014	Important Important	ASMR V par rapport aux AVK ASMR IV par rapport aux AVK
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) Lab. Bayer)	Non anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle.	29/02/2012 03/12/2014	Important Important	ASMR V par rapport aux AVK Inchangée

Les autres comparateurs sont les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione), et l'acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

² L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM et le fondaparinux (ARIXTRA), la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

► Conclusion

Les médicaments cités sont tous, par indication, les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription et de la réponse à la saisine (cf contexte au chapitre 02), l'analyse des données disponibles de PRADAXA vise à répondre aux questions soulevées lors des évaluations pour la primo-prescription : apport et place du dabigatran dans la stratégie thérapeutique au regard de son efficacité clinique et de son profil de tolérance (risque hémorragique, données de pharmacovigilance), en comparaison aux médicaments de référence (énoxaparine, autres NACO selon l'indication). Les données analysées sont de plusieurs types : essais cliniques randomisés, analyses en sous-groupes à partir des études randomisées de phase III, méta-analyses d'essais randomisés, méta-analyses de comparaisons indirectes et études pharmaco-épidémiologiques. Dans la sélection des études décrites, le niveau de preuve des études a été pris en compte.

08.1 En prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée

8.1.1 Etudes randomisées

Pour rappel, l'évaluation initiale repose essentiellement sur deux études de phase III démontrant la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine :

- après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) : étude européenne RE-NOVATE versus énoxaparine 40 mg/j, 28-35 jours
- après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale du genou (PTG) : étude européenne RE-MODEL (versus énoxaparine 40 mg/j, 6-10 jours).

Une étude américaine, RE-MOBILIZE a comparé le dabigatran à l'énoxaparine 30 mg x2/j, 12-15 jours.

Une nouvelle étude (RE-NOVATE II³) a été réalisée en Amérique du nord entre le 31 mars 2008 et le 21 septembre 2009 après chirurgie programmée pour PTH. L'étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du dabigatran (220 mg x 1/j) administré par voie orale par rapport à l'énoxaparine (40 mg x 1/j) administrée par voie sous-cutanée après 28 à 35 jours de traitement. Il s'agit d'une étude randomisée, double aveugle et en 2 groupes parallèles. Les patients ont été inclus par 108 centres répartis dans 19 pays (aucun patient inclus en France). Parmi les critères de non inclusion figuraient un poids inférieur à 40 kg et l'existence d'antécédents de prédispositions hémorragiques. L'énoxaparine (40 mg/j) a été débutée la veille de l'intervention, sauf dans certains pays. Le traitement per os par dabigatran (220 mg/j) devait débuter par 110 mg 1 à 4 heures après l'intervention. En cas de risque de saignement, le traitement devait débuter à la posologie de 220 mg 8h après l'intervention.

Le critère de jugement principal a été l'incidence des ETEV totaux (TVP et EP, symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie) et des décès toutes causes, du 1er jour de prise du traitement jusqu'à 3 jours après la dernière prise. Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine était testée.

³ Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson et al. Oral dabigatran versus enoxaparine for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-729.

L'incidence des hémorragies (notamment majeures⁴, majeures et cliniquement pertinentes⁵) ont été des critères secondaires d'évaluation.

Résultats :

La non-infériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j a été démontrée, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence (1,63%) étant inférieure à la marge de non-infériorité préspecifiée de 7,7% (p de non-infériorité $<0,0001$). La perte d'efficacité maximale consentie a été de 18% pour la prévention des ETEV chez les patients ayant eu une chirurgie programmée pour PTH après une durée médiane de traitement de 32 jours.

La supériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j n'a pas été établie. On notera que 20,9% des patients traités et opérés ont été exclus de l'analyse principale d'efficacité du fait d'une phlébographie non évaluable ou non disponible.

La fréquence des hémorragies majeures a été très faible (1,4% dabigatran et 0,9% énoxaparine). Celle des hémorragies mineures a été de 6,0% dans le groupe dabigatran et de 5,4% dans le groupe énoxaparine, différence non significative. Les hémorragies majeures n'ont pas conduit à des décès ou des réinterventions.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- les ETEV majeurs et les décès liés à un ETEV auraient été un critère de jugement cliniquement plus pertinent. L'incidence de ces événements a été de 2,2% dans le groupe dabigatran versus 4,2% dans le groupe énoxaparine, soit une différence de risque entre les groupes dabigatran et énoxaparine de -1,92% (IC95% [-3,64 ; -0,20] ; $p=0,0290$). L'interprétation de ce résultat doit être faite avec prudence car il s'agit d'un critère secondaire (inflation du risque alfa) et ce sont essentiellement des thromboses veineuses profondes (TVP) asymptomatiques qui ont été détectées par phlébographie (dabigatran : 7,6% ; énoxaparine : 7,9%).

- L'incidence des TVP proximales a été plus faible dans le groupe dabigatran (2,1%) que dans le groupe énoxaparine (3,9%) avec une différence de risque en faveur du dabigatran de -1,80% ([IC_{95%} -3,48 ; -0,12] ; $p=0,0355$).

- Aucune différence entre les deux anticoagulants n'a été mise en évidence pour la prévention des embolies pulmonaires et des TVP symptomatiques. L'évaluation des TVP par phlébographie a été incomplète, de nombreux patients refusant l'examen de contrôle (phlébographie non effectuée chez 13% des patients).

8.1.2 Analyses en sous-groupes

Le laboratoire a réalisé six analyses en sous-groupes à partir des données des études pivot RE-MODEL et RE-NOVATE. En raison de leur méthodologie, ces analyses ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

⁴ Hémorragie majeure définie par : saignement manifeste plus important que ce qui pouvait être attendu associé à une perte en hémoglobine ≥ 20 g/L ou demandant une transfusion ≥ 2 concentrés globulaires ; hémorragie symptomatique rétropéritonéale, intracrânienne, intraoculaire ou intrarachidienne ; hémorragie nécessitant un arrêt de traitement ou une réopération.

⁵ Hémorragie cliniquement pertinente définie par : Hématomes cutanés spontanés ≥ 25 cm² ; hématomes de la plaie ≥ 100 cm² ; épistaxis spontanées ou gingivorragies durant plus de 5 minutes ; hématuries macroscopiques spontanées ou durant plus de 24 heures quand elles suivent une intervention ; rectorragies spontanées ; tout autre saignement cliniquement significatif selon l'investigateur.

A- Dabigatran 150 mg/j chez les patients > 75 ans ou avec insuffisance rénale modérée (Dahl 2012⁶)

Le sous-groupe étudié correspond au profil des patients pour lesquels l'AMM préconise l'utilisation de 150 mg par jour. Il semble que cette analyse ait été réalisée par une addition simple des données de chacune des études, RE-MODEL et RE-NOVATE, ce qui n'est pas une méthode permettant de garantir un bon niveau de preuve.

B- Impact d'une administration du dabigatran >4h après l'intervention (Eriksson 2012⁷)

Dans les premières heures suivant une intervention chirurgicale, certains patients sont dans l'impossibilité d'avaler en toute sécurité. Une analyse en sous-groupe des données de RE-MODEL et RE-NOVATE a évalué l'impact d'une administration du dabigatran plus de 4 h et plus de 24 h après l'intervention chirurgicale. Il n'y a pas eu de différence sur le critère principal (événements thrombo-emboliques veineux majeurs et mortalité liée événements thrombo-emboliques veineux) entre le bras 220 mg/j et le bras énoxaparine chez les patients ayant reçu le traitement entre 1 et 4h après la chirurgie et chez ceux pour lesquels l'administration a été retardée (>4h et >24h). Le taux d'événements des groupes >24h et 1-4h a été de 3,7% versus 3,0%, RR=1,24 IC95% [0,31 ; 5,0]. Dans le bras dabigatran 150 mg, le délai est associé à de moins bons résultats en termes d'événements thrombo-emboliques veineux majeurs et de mortalité liée aux événements thrombo-emboliques veineux (1-4h : 3,5% ; > 4h : 8,3% et > 24h : 10,4%).

C- Influence de l'indice de masse corporelle (IMC) (Eriksson 2012⁸)

Exposée à un fort risque de conclusion à tort pour multiplicité et ne reposant sur aucune hypothèse, cette analyse ne peut être prise en compte.

D- Risque d'hémorragie chez les patient traités par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou recevant de l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire⁹

Cette analyse en sous-groupe est fondée sur les données de RE-MOBILIZE, RE-MODEL et RE-NOVATE. Dans ces essais, l'aspirine pouvait être utilisée à moins de 160 mg/j, de même que les AINS classiques de demi-vie < 12h ou les antagonistes de COX 2. Cette étude suggère qu'un traitement concomitant par AINS, aspirine ou l'un ou l'autre n'augmenterait pas significativement le risque d'hémorragie majeure, sachant qu'elle ne permet pas non plus d'exclure une multiplication de ce risque par un facteur allant de 2 à 7,5 car les intervalles de confiance sont très larges.

⁶ Dahl OE, Kurth AA, Rosencher N, Noack H, Clemens A, Eriksson BI. Thromboprophylaxis in patients older than 75 years or with moderate renal impairment undergoing knee or hip replacement. *Int Orthop* 2012;36:741-748.

⁷ Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Clemens A, Hantel S, Kurth AA. Efficacy of delayed thromboprophylaxis with dabigatran: pooled analysis. *Thromb Res* 2012;130:871-6.

⁸ Eriksson BI, Dahl OE, Feuring M, Clemens A, Noack H, Hantel S et al. Dabigatran is effective with a favourable safety profile in normal and overweight patients undergoing major orthopaedic surgery: a pooled analysis. *Thromb Res* 2012 ;130:818-20.

⁹ Friedman RJ, Kurth AA, Clemens A, Noack H, Eriksson B, Caprini JA. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2012; 108: 183-90.

E- Influence du type d'anesthésie sur l'efficacité et la sécurité du dabigatran (Rosencher 2012¹⁰)

Cette analyse en fonction du type d'anesthésie n'étant pas destinée à l'étude du dabigatran ne peut être retenue.

F- Analyse du risque de syndrome coronarien aigu (SCA) sous dabigatran (Eriksson 2012¹¹)

Cette analyse étudie les syndromes coronaires aigus (SCA) des études RE-MOBILIZE, RE-MODEL et RE-NOVATE groupées. La fréquence des SCA adjudiqués comme certains ou probables a été très faible dans les groupes dabigatran 150 mg (0,95%), dabigatran 220 mg (0,60%) et énoxaparine (0,74%), sans différence significative entre les trois groupes. Le risque relatif, calculé par le chargé de projet de la HAS est :

- pour la comparaison dabigatran 150 mg versus énoxaparine, de 1,29 IC95% : [0,72 ; 2,31]
 - pour la comparaison dabigatran 220 mg versus énoxaparine, de 0,81 IC 95% : [0,42 ; 1,56].
- L'étude RE-MOBILIZE n'aurait pas dû être incluse dans cette méta-analyse car une dose différente d'héparine peut avoir un impact sur le risque de SCA.

8.1.3 Méta-analyses de comparaisons directes dabigatran versus énoxaparine

Plusieurs méta-analyses de comparaisons directes du dabigatran à l'énoxaparine ont été réalisées.

Les méta-analyses de Wolowacz et al, 2009¹², de Friedman et al, 2010¹³ et de Huisman et al. 2010 n'ont pas été retenues car ¹⁴ elles n'ont pas inclus RE-NOVATE II.

Les méta-analyses de Alvarenda Yoshida et al, 2012¹⁵ et de Nieto et al, 2012¹⁶ ont une méthodologie qui ne permet pas de comparer le dabigatran aux deux autres NACO. En effet, elles ont inclus l'étude RE-MOBILIZE, qui a utilisé comme comparateur, l'énoxaparine à la posologie utilisée aux USA (30 mg x2/j), ce qui est susceptible d'introduire une hétérogénéité dans les résultats. On peut considérer qu'il y a un biais en faveur de l'énoxaparine pour le critère principal (TVP/EP/décès de toute cause) et un biais dans l'autre sens pour les hémorragies. De plus, la distinction en fonction de la dose d'énoxaparine a été faite dans la méta-analyse de Nieto et al, 2012, mais en regroupant les deux doses de dabigatran. Dans la mesure où elles ont inclus des essais ayant utilisé la phlébographie pour l'évaluation des TVP, elles ont la même faiblesse que

¹⁰ Rosencher N, Noack H, Feuring M, Clemens A, Friedman RJ, Eriksson BI. Type of anaesthesia and the safety and efficacy of thromboprophylaxis with enoxaparin or dabigatran etexilate in major orthopaedic surgery: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Thromb J* 2012; 10:9.

¹¹ Eriksson BI, Smith JJ, Caprini J, Hantel S, Clemens A, Feuring M et al. Evaluation of the acute coronary syndrome safety profile of dabigatran etexilate in patients undergoing major orthopedic surgery: findings from four phase 3 trials. *Thromb Res* 2012; 130:396-402.

¹² Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson B. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101:77-85.

¹³ Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, Kurth AA, Francis CW et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126 :175-182.

¹⁴ Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty. Results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:652-660.

¹⁵ Alvarenga Yoshida R de, Bonetti Yoshida W, Abreu Maffei FH de, Dib R el, Nunes R, Almeida Rollo H. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg* 2013;27:355-69.

¹⁶ Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012; 130:183-91.

celle soulignée à propos de RE-NOVATE II : une perte importante de patients due au refus de la phlébographie de contrôle. Ces méta-analyses ne seront donc pas décrites.

La méta-analyse de Pebanco et al, 2013¹⁷ n'apporte pas d'information supplémentaire à celle d'Alvarenda Yoshida et al, 2012

Une méta-analyse, s'appuyant sur les mêmes données mais excluant les données de l'étude RE-MOBILIZE a été faite par le chargé de projet de la HAS (non publiée). Les résultats sont les suivants :

Pour la dose 220 mg

Sur le critère principal d'efficacité, la non-infériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à l'énoxaparine 40mg/j est établie (RR=0,94 [0,82 à 1,08]), avec une faible perte potentielle d'efficacité ne dépassant pas 8% en relatif.

Sur le critère de survenue de TVP proximale ou d'EP (critère secondaire dans les études) : il existe une différence significative en faveur du dabigatran, avec un RR=0,65 [0,47 à 0,89]. Cette différence est cependant obtenue sur une population qui n'est pas en ITT.

Sur les hémorragies majeures, il n'y a pas de différence entre dabigatran et enoxaparine, avec un RR=1,31 [0,85 à 2,02]. On ne peut cependant pas exclure un doublement du risque d'hémorragie majeure sous dabigatran (toutes doses) par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j. Il n'y a pas de différence sur la survenue de TVP symptomatiques ; les résultats sur les ETEV symptomatiques ne sont pas disponibles.

Pour la dose 150 mg

Sur le critère principal (ETEV/Décès), le résultat est en défaveur du dabigatran, avec une perte maximale d'efficacité de 27% (RR=1,11 [0,97 ; 1,27]).

Sur les hémorragies majeures, la différence est en faveur du dabigatran, avec un RR=0,88 [0,51 ; 1,52].

Conclusions à partir des méta-analyses des comparaisons directes dabigatran versus énoxaparine

Quelle que soit la dose de dabigatran employée, ces méta-analyses confirment la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des ETEV après PTG ou PTH. La perte potentielle d'efficacité est très faible avec le dosage à 220 mg/j et atteint 27% avec celui à 150 mg/j. Ces méta-analyses suggèrent que le dabigatran à la posologie de 220 mg/j est plus efficace que l'énoxaparine pour la prévention des TVP proximales/EP (critère secondaire de ces études). On ne peut conclure sur le critère sur l'effet du dabigatran sur les ETEV symptomatiques ou sur les TVP symptomatiques, critères cliniquement plus pertinents que les TVP proximales.

A la posologie de 220 mg/j de dabigatran, la perte potentielle d'efficacité par rapport à l'énoxaparine est faible ; elle n'est pas compensée par un gain de sécurité. A la posologie de 150 mg/j de dabigatran, la perte relative d'efficacité par rapport à l'énoxaparine est relativement importante et sans qu'un gain en sécurité ne soit démontré. Le seul avantage justifiant la perte d'efficacité consentie est la facilité d'utilisation, dont on peut douter qu'elle constitue réellement un avantage pour un traitement de courte durée.

Au total, ces données ne permettent pas de justifier un choix préférentiel du dabigatran (150 ou 220 mg/j) par rapport à l'énnoxaparine.

8.1.4 Comparaisons indirectes par méta-analyses en réseau

Depuis l'avis de la Commission du 16/07/2008, aucune étude comparant, dans cette indication, le dabigatran au rivaroxaban (XARELTO) et/ou à l'apixaban (ELIQUIS) n'est disponible. Le

¹⁷ Pebanco GDO, Kaiser SA, Haines ST. New pharmacologic methods to prevent venous thromboembolism in older adults: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2013;47:605-16.

laboratoire a présenté les résultats de sept méta-analyses en réseau de comparaisons indirectes entre ces trois médicaments :

- quatre d'entre elles ont comparé le dabigatran au rivaroxaban et à l'apixaban (Cohen et al, 2012¹⁸ ; Gómez-Outes et al, 2012¹⁹ ; Harenberg et al, 2012²⁰ ; Maratea et al, 2011²¹) ;
- trois autres ont comparé le dabigatran au rivaroxaban (LeReun et al, 2011²² ; Loke et al, 2011²³ ; Trkulja et al, 2010²⁴).

Cinq de ces méta-analyses ne sont pas retenues pour les raisons suivantes :

- **Gomez Outes et al, 2012**

Les comparaisons indirectes n'ont pas distingué les doses de dabigatran, ont inclus l'étude RECORD 2 (durée de traitement plus longue sous rivaroxaban que sous énoxaparine) et ont inclus RE-MOBILIZE (énoxaparine : 60 mg/j).

- **Harenberg et al, 2012(a)**

La méthodologie n'est pas suffisamment décrite, elle a inclus RE-MOBILIZE et les études de phase II du rivaroxaban et de l'apixaban, dont une réalisée en ouvert.

- **Maraeta et al, 2011**

Cette méta-analyse n'a pas été retenue, dans la mesure où elle inclut l'étude RECORD 2 et que les informations présentées sont insuffisantes.

- **Loke et al, 2011**

Les analyses selon la dose de dabigatran confondent les doses d'énoxaparine, alors que les analyses selon la dose d'énoxaparine confondent les doses de dabigatran.

- **Trkulja et al, 2010**

La méta-analyse a inclus RECORD 2, a confondu aussi bien les doses de dabigatran que celles d'énoxaparine.

¹⁸ Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18: 611-627

¹⁹ Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.

²⁰ Harenberg J, Marx S, Dahl OE, Marder VJ, Schulze A, Wehling M et al. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2012;108:903-912.

²¹ Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2011;9:1868-70.

²² LeReun C, Wells P, Diamantopoulos A, Rasul F, Lees M, Sengupta N. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ* 2011;14:238-44.

²³ Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.

²⁴ Trkulja V, Kolundžić V. Rivaroxaban versus dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison based on meta-analysis of pivotal clinical trials. *Croat Med J* 2010; 51: 113-23.

Résumé des comparaisons indirectes retenues :

- Cohen et al, 2012.

Cette méta-analyse a inclus RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE II. Elle analyse séparément les essais de thromboprophylaxie sur prothèses totales de hanche et de genou et ne concernent que l'apixaban.

Le dabigatran 150 mg/j apparaît significativement moins efficace (pour le critère principal des essais, ETEV/décès) que l'apixaban, aussi bien en chirurgie de hanche (OR=3,74 IC95% [2,12 ; 6,61]) que de genou (OR=2,04, IC95% [1,46 ; 2,87]). En ce qui concerne les hémorragies majeures, il n'y a pas de différence significative et les intervalles de confiance sont larges, en chirurgie de hanche (OR=0,67 IC95% [0,26 ; 1,72]) comme de genou (OR=1,55 IC95% [0,45 ; 5,38]).

Le dabigatran 220 mg/j est également inférieur à l'apixaban pour le critère d'efficacité en chirurgie de hanche (OR=2,51 [1,497 ; 4,21]) et de genou (OR=1,72 IC95% [1,22 ; 2,42]). En ce qui concerne les hémorragies majeures, il n'y a pas de différence significative et les intervalles de confiance sont larges, en chirurgie de hanche (OR= 1,13 IC95% [0,50 ; 2,54]) comme de genou (OR=1,75 [0,51 à 5,99]).

- LeReun et al, 2011.

Cette méta-analyse a inclus RE-NOVATE, RE-MODEL, RECORD 1, RECORD 3 et fournit une comparaison au rivaroxaban. Les comparaisons indirectes ont été effectuées séparément pour la chirurgie de hanche et du genou, uniquement pour le dabigatran 220 mg/j.

Les résultats montrent une supériorité du rivaroxaban sur le critère principal d'efficacité (ETEV ou décès), tant pour la chirurgie de hanche (RR=0,34 IC95% [0,18 ; 0,64]) que pour celle du genou (RR=0,53 IC95% [0,39 ; 0,71]). En ce qui concerne les hémorragies majeures, les estimations ponctuelles sont proches de 1 et les intervalles de confiance larges, ne permettant de conclure ni en chirurgie de hanche (RR=0,95 IC95% [0,44 ; 2,03]), ni de genou (RR=1,10 [0,37 ; 3,31]).

8.1.5 Etudes observationnelles

A- Etude européenne 1160.85

Il s'agit d'une étude non comparative, affectée de biais de sélection, qui ne peut donc pas être présentée.

B- Etude PETRA

L'étude PETRA répond à la demande de la Commission de la Transparence de disposer d'une étude de cohorte permettant de connaître les caractéristiques des patients traités, les conditions réelles d'utilisation de PRADAXA, la fréquence de survenue des événements thromboemboliques veineux, la tolérance en termes de saignements majeurs et l'impact sur l'organisation des soins.

Cette étude a montré que, dans la majorité des cas, PRADAXA était utilisé conformément aux recommandations de sociétés savantes (SFAR notamment) mais pas avec le RCP. Elle permet de constater une durée de traitement sous dabigatran plus longue que celle utilisée dans les essais randomisés et recommandée par le RCP, surtout en ce qui concerne la thromboprophylaxie après PTG. La durée recommandée de traitement a été respectée pour les PTH (28-35 jours) dans 43,3% des cas mais pratiquement jamais (1,4%) pour les PTG (10 jours), avec des traitements plus longs d'une durée supérieure à 35 jours dans 42,5% (PTH) et 25,8% (PTG) des cas.

Dans cette étude PETRA, l'incidence des événements thrombo-emboliques ont été :

- pour les TVP symptomatiques : PTH : 0,43% ; PTG : 2,01%,
- les EP non-fatales symptomatiques : PTH : 0,11% ; PTG : 0,54%,
- les événements hémorragiques majeurs : PTH : 1,72% ; PTG : 1,07%.

08.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

Pour rappel, l'évaluation initiale du dabigatran dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, RE-LY, qui a comparé en ouvert deux doses (110 mg x2/j et 150 mg x2/j) de dabigatran à la warfarine ajustée sur l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3 chez 18113 patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Les 18 113 patients randomisés dont 177 en France ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans. Seule la dose de dabigatran a été administrée en insu, la nature du traitement (dabigatran ou warfarine) étant ouverte, d'où un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 64,4 % (médiane 67 %) dans le groupe warfarine ce qui est supérieur à ce que l'on observe en pratique courante.

L'étude RE-LY a permis de montrer la supériorité du dabigatran 150 mg x2/j par rapport à la warfarine en termes d'efficacité, sans perte potentielle excessive sur les hémorragies majeures. A la dose de 110 mg x2/j la supériorité par rapport à la warfarine sur les hémorragies majeures sans perte potentielle excessive d'efficacité a été montrée. Le dabigatran (aux deux posologies) réduit davantage que la warfarine les hémorragies intracrâniennes. La réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée.

8.2.1 Etude randomisée

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été réalisée.

8.2.2 Analyses complémentaires de l'étude RE-LY

Quinze analyses des données de RE-LY ont été déposées, comprenant majoritairement des analyses en sous-groupe. En raison de leur méthodologie, ces analyses ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

Les analyses en sous-groupes déjà présentées à la Commission lors de la demande d'inscription ne sont pas présentées^{25,26,27,28,29,30}. Deux autres analyse en sous-groupes (Ferreira et al, 2013³¹ : selon la présence ou l'absence d'un antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique et Hori et

²⁵ Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.

²⁶ Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53.

²⁷ Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.

²⁸ Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.

²⁹ Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf F, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (randomised evaluation of long-term anticoagulation therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:854-5.

³⁰ Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz M. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7.

³¹ Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Brueckmann M, Fraessdorf M, Reilly PA et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15:1053-61.

al, 2013³² : selon l'origine asiatique ou non des patients) ne concernent pas les aspects de l'évaluation en cours.

A- Hart et al, 2012³³ : hémorragies intracrâniennes dans RE-LY

Dans RE-LY, les hémorragies intracrâniennes ont été moins fréquentes dans les groupes dabigatran (0,31%/an pour le dosage à 150 mg ; 0,23%/an pour celui à 110 mg) que dans le groupe warfarine (0,76%/an). La mortalité de ces hémorragies a été peu différente selon le traitement reçu (35,6% [25,9 à 46,4] dans le groupe warfarine et 35,1% [20,1 à 52,6] dans le groupe dabigatran 150 mg et 40,4% [23,0 à 61,0] dans le groupe dabigatran 110 mg. Les hémorragies liées à un traumatisme ont été moins fréquentes sous dabigatran (0,09 %/an pour chaque dosage) que sous warfarine (0,20%/an) et n'ont pas été plus souvent mortelles.

B- Healey et al, 2012³⁴ : risque hémorragique et procédures invasives dans RE-LY

Cette analyse des données de RE-LY montre que le risque hémorragique en cas de procédure invasive ou d'intervention chirurgicale réglée ou en urgence n'a pas été plus élevé dans les groupes dabigatran que dans le groupe warfarine, malgré l'utilisation de vitamine K dans ce dernier groupe. Le dabigatran a été arrêté en moyenne 2 jours avant la procédure.

C- Hohnloser et al, 2012³⁵ : ré-analyse des IDM dans RE-LY

Le manque de précisions sur les conditions de réalisation de cette analyse conduit à ne considérer que les conclusions de RE-LY quant à une augmentation du risque d'IDM sous dabigatran.

D- Dans et al, 2013³⁶ : analyse en sous-groupe de RE-LY en fonction de l'utilisation conjointe d'antiagrégant plaquettaire

L'utilisation conjointe d'antiagrégants plaquettaires double le risque d'hémorragie majeure, sans avoir d'influence sur l'effet du dabigatran 110 mg relativement à celui de la warfarine (pas d'interaction). Pour dabigatran 150 mg versus warfarine, l'analyse suggère une interaction, avec une perte relative d'efficacité du dabigatran chez les patients sous antiagrégant plaquettaire.

E- Reilly et al, 2014³⁷ : concentration en dabigatran et événements cliniques dans RE-LY

Cette étude établit une corrélation entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et le risque d'hémorragie majeure, d'AVC ischémique ou d'ES dans la population de RE-LY. Les co-variables cliniques incluses dans le modèle jouent un rôle prépondérant par rapport aux concentrations. La pente de relation entre la concentration et le risque hémorragique est plus forte que celle reliant la concentration au risque thrombotique. Après ajustement sur l'âge et le score CHADS2, le risque hémorragique double quand la concentration minimum passe de 88 ng/mL à 210 ng/mL alors que

³² Hori M, Connolly SJ, Zhu J et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:1891-6.

³³ Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran. The RE-LY trial. *Stroke* 2012;43:1511-7.

³⁴ Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.

³⁵ Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-76.

³⁶ Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.

³⁷ Reilly PA, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *JACC* 2014;63:321-8.

le risque thrombotique augmente de 50% quand la concentration à la vallée passe de 59 ng/mL à 28 ng/mL. Les concentrations extrêmes dans ces relations correspondent au 90ème percentile pour la dose 150 mg BID et au 10ème percentile pour la dose 110 mg BID. Le point de croisement des courbes reliant concentration et risques d'événement se situe vers 70 à 75 ng/mL. Cette concentration se situe entre les moyennes de concentration à la vallée obtenues dans RE-LY pour 110 mg x2/j et 150 mg x2/j. Cependant, si on tient compte de l'intervalle de confiance de l'estimation, la zone thérapeutique est extrêmement large et correspond presque à l'intervalle de confiance à 90% des concentrations observées dans RE-LY, les deux doses confondues. Outre le fait qu'on ne dispose pas, en routine, de mesure des concentrations de dabigatran, ces résultats ne permettent pas de déterminer une fourchette de concentration optimale. Les auteurs suggèrent cependant que le dosage pourrait être utile chez les patients âgés ou ceux ayant une fonction rénale altérée.

Cette étude possède deux limitations méthodologiques importantes : elle porte sur un sous-groupe non stratifié de patients et le dosage a été effectué à distance des événements. On connaît mal la variabilité interindividuelle du taux de dabigatran qui plus est en l'absence de mesure de l'observance.

Plusieurs publications^{38,39,40} font référence à la variabilité des concentrations plasmatiques de dabigatran après un mois de traitement des patients de l'étude RE-LY. Une posologie de 150 mg deux fois par jour peut aboutir à des concentrations plasmatiques variant de 2,3 à 1 000 ng/ml. En excluant 20% des valeurs les plus extrêmes de ces concentrations, la fourchette reste large avec un rapport de 5,5 entre les extrêmes. La pharmacocinétique du dabigatran peut expliquer cette variabilité interindividuelle : biodisponibilité faible de 3 à 7% avec nécessité de métabolisation avant transformation en substance pharmacologiquement active.

La question de la nécessité d'une surveillance plasmatique du dabigatran, au moins pour des personnes potentiellement exposées à un surdosage (insuffisance rénale, patients au-delà de 80 ans et/ou de petit poids, interactions médicamenteuses) se pose du fait de la variabilité interindividuelle des taux plasmatiques.

F- Eikelboom et al, 2013⁴¹ : modélisation du bénéfice net dans RE-LY

Le bénéfice net a été estimé à l'aide d'une modélisation dont la méthode a été publiée⁴². A partir des données individuelles des études ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) et RE-LY, les auteurs ont calculé l'impact sur la mortalité de chacun des événements suivants : AVC ischémique, embolie systémique, AVC hémorragique, hémorragie sous-durale, hémorragie extra-crânienne, IDM. Ceci a permis de pondérer chaque événement. L'incidence du premier événement de la liste a été ensuite mesurée et exprimée en équivalent d'AVC ischémique après pondération. L'incidence des équivalents d'AVC ischémiques a été ensuite comparée pour les groupes dabigatran 110 mg et dabigatran 150 mg au groupe warfarine, générant un bénéfice net exprimé en équivalent d'AVC ischémique pour 100 patients années de traitement. Une analyse de sensibilité a été effectuée en exprimant le bénéfice net en termes de décès, avec 3 hypothèses pour le poids de l'AVC hémorragique : 0,25, 0,50 et 0,75 décès.

³⁸ Deborah Cohen. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.

³⁹ Deborah Cohen investigations editor, *The BMJ*. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670

⁴⁰ Zosia Kmietowicz. Boehringer Ingelheim withheld safety analyses on new anticoagulant, *The BMJ* investigation finds. *BMJ* 2014;349:g4756.

⁴¹ Eikelboom J W et al. Balancing the Benefits and Risks of 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:900–8.

⁴² Connolly SJ et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. *Ann Intern Med* 2011 ;155:579-86.

Selon cette modélisation, le bénéfice net, en comparaison à la warfarine, est en faveur du dabigatran pour les deux doses : -0,92 IC95% [-1,74 ; -0,21] à 110 mg et -1,08 IC95% [-1,86 ; -0,34] à 150 mg.

Exprimé en équivalents décès, le bénéfice net n'est pas différent pour la dose 110 mg, alors qu'il l'est pour la dose 150 mg en faveur du dabigatran.

Cette méthode soulève des problèmes : les résultats diffèrent selon qu'ils sont exprimés en équivalent AVC ischémique ou en équivalent décès. La pondération fondée sur le risque de décès ultérieur lié aux événements non mortels ne tient pas compte de l'impact de ces événements sur la vie des patients en matière d'hospitalisation, de conséquences fonctionnelles, d'arrêt de travail. Le très fort coefficient de pondération attribué à l'AVC hémorragique, qui représente plus de trois AVC ischémiques, explique les résultats, le principal atout du dabigatran par rapport à la warfarine étant de diminuer ces derniers.

Aucune modélisation du bénéfice net avec une méthode similaire n'a été faite avec le rivaroxaban et l'apixaban ce qui ne permet pas de les comparer sur cette base.

8.2.3 Méta-analyses sur le risque de syndrome coronaire aigu

Deux méta-analyses ont été soumises par le laboratoire.

A- Mak et al, 2012⁴³

Cette méta-analyse a pris en compte neuf essais avec le dabigatran ayant inclus au moins 1 000 patients, couvrant 4 situations cliniques : la prévention des thromboses après prothèse totale de hanche ou de genou (RE-NOVATE, RE-NOVATE II, RE-MOBILIZE, RE-MODEL), le traitement des événements thromboemboliques (RE-COVER, RESONATE, REMEDY), la prévention des événements thromboemboliques dans la FANV (RE-LY) et le traitement des syndromes coronariens aigus (REDEEM). Cette méta-analyse a donc comparé le dabigatran, quelle qu'en soit la dose, à des comparateurs (HBPM, AVK ou placebo).

Le critère principal était la survenue des syndromes coronariens aigus (IDM, angor instable, décès cardiaque).

Le résultat global pour le dabigatran montre une augmentation significative d'environ 30% du risque de syndrome coronaire aigu (SCA), avec OR=1,30 (IC95% [1,04 ; 1,63]). Il n'y a pas d'excès de risque pour les situations chirurgicales avec OR=0,95 (IC95% [0,57 ; 1,59]), mais il est augmenté dans les autres situations, avec OR=2,33 (IC95% [1,00 ; 5,44]) pour le traitement des événements thromboemboliques veineux, OR=1,30 (IC95% [0,99 ; 1,67]) dans la FANV et OR=2,01 (IC95% [0,75 ; 5,73]) dans les SCA. Les études RE-NOVATE et REDEEM, réalisées versus placebo, suggèrent que le dabigatran protège moins bien contre les SCA que ses comparateurs. Dans RE-DEEM, le RR est de 2,01 [0,71 à 5,73] et dans RE-SONATE, de 1,47 [0,25 à 8,85]. Par rapport à la warfarine, en réalisant une méta-analyse par la méthode de Mantel-Haenszel, on obtient un RR=1,88 [0,77 à 4,63].

La méta-analyse des études du rivaroxaban montre une diminution du risque de SCA avec ce médicament (OR=0,78 IC95% [0,68 ; 0,89]) et un effet neutre pour l'apixaban (OR=0,94 [0,82 ; 1,07]).

⁴³Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012 Oct 6;2(5). pii: e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.

B - Uchino et al, 2012⁴⁴

Cette méta-analyse a inclus 7 essais (RE-LY, RE-NOVATE, RE-NOVATE II, RE-MODEL, RE-COVER, RE-DEEM, PETRO) et a conclu à une augmentation de plus de 30% du risque de SCA, avec OR=1,33 (IC95% [1,03 ; 1,71]). L'introduction de l'étude PETRO peut être critiquable, du fait de l'absence d'événement dans le groupe contrôle et le très grand déséquilibre d'effectifs. Cette étude montre cependant une tendance inverse de celle du résultat global et un poids extrêmement faible. L'exclusion de RE-LY dans une étude de sensibilité laisse persister une augmentation significative du risque de SCA, avec OR=1,27 (IC95% [1,00 ; 1,61]).

C- Celle de Artang et al, 2013⁴⁵

Cette méta-analyse poursuivait deux objectifs : 1) évaluer dans quelle mesure l'excès de risque d'IDM avec le dabigatran par rapport à la warfarine était un effet du seul dabigatran ou un effet de la classe des inhibiteurs de la thrombine par voie orale ; 2) déterminer si la warfarine entraîne un moindre risque que les anticoagulants autres que la warfarine dans les essais de prévention des AVC en cas de FA. Dans la première méta-analyse, il existe un excès de risque significatif d'IDM avec les inhibiteurs de la thrombine : OR=1,35 IC95% [1,10 ; 1,66], sans hétérogénéité significative, ce qui autorise l'utilisation d'un modèle fixe. Dans la seconde méta-analyse, une hétérogénéité significative a entraîné l'utilisation d'un modèle aléatoire. Le résultat ne montre pas d'effet (positif ou négatif) de la warfarine sur le risque d'IDM en comparaison avec les autres anticoagulants (OR=1,06 [0,85 à 1,34]).

D- Clemens et al, 2013⁴⁶

Cette méta-analyse sur données individuelles, faite par le laboratoire, a concerné tous les essais disponibles, soit 14, réalisés dans les différentes indications testées, en phase II et III avec comme comparateur la warfarine, l'enoxaparine ou un placebo. Les IDM considérés comprenaient les IDM silencieux. Dans certains essais, les IDM ont été rapportés au titre des événements indésirables graves (EIG). La méta-analyse a distingué dabigatran 110 et 150 mg ainsi que les divers comparateurs. RE-LY est le seul essai qui compare la dose 110 mg de dabigatran à la warfarine dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV). Ainsi, on ne dispose d'aucun résultat global et le fractionnement des analyses favorise l'obtention de résultats non concluants ou concluants à tort. Les résultats, en ce qui concerne la comparaison du dabigatran 110 mg à la warfarine, montrent une absence de différence significative en ce qui concerne l'IDM (incluant l'IDM silencieux), avec OR=1,30, IC95% [0,96 ; 1,76]. Pour la comparaison dabigatran 150 mg versus warfarine, il existe un excès de risque d'IDM (y compris silencieux) dans le groupe dabigatran, avec OR=1,42 IC95% [1,07 ; 1,88].

La situation dans RE-LY est favorable au dabigatran parce que les patients ont un risque de base d'IDM faible par rapport à leur risque d'AVC. Cependant, cette situation peut être très différente pour les populations traitées en conditions réelles d'utilisation. Ainsi, chez des patients ayant un risque d'AVC plus faible et un risque d'IDM plus élevé (par exemple du fait d'une maladie coronarienne), le bénéfice net du dabigatran n'est pas connu.

Selon les données disponibles, le dabigatran augmenterait le risque de SCA lorsqu'il est utilisé pendant une durée suffisante pour que la différence de risque soit perceptible par rapport à la warfarine ou au placebo. Cette augmentation serait de l'ordre de 30% par rapport à la warfarine selon la méta-analyse de Mak et al.

⁴⁴ Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.

⁴⁵ Artang R. et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112:1973-9.

⁴⁶ Clemens A, Mandy Fraessdorf M and Jeffrey Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9 599–615.

8.2.4 Analyse de la prise en charge et des suites des hémorragies majeures sous dabigatran ou warfarine

Cette analyse descriptive⁴⁷ a été réalisée à partir des données groupées des études RE-LY, RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY et RESONATE et a concerné 1 034 hémorragies majeures adjudiquées comme étant survenues sous traitement ou dans les 3 jours suivant l'arrêt de celui-ci. Il ressort que le pronostic des hémorragies graves des patients traités par dabigatran dans les études réalisées dans la FANV et en traitement des thromboses est meilleur que chez les patients traités par warfarine, malgré une utilisation plus fréquente de produits corrigeant les troubles de l'hémostase dans ce dernier cas, dont de la vitamine K dans 27,3% des cas.

8.2.5 Modélisation du rapport bénéfice/risque du dabigatran dans les populations en vie réelle

Deux modélisations sur le risque d'AVC ont été soumises (Banerjee et al, 2012⁴⁸ et Pink et al 2013⁴⁹). Compte tenu des limites méthodologiques de ces modèles, les résultats n'en sont pas présentés.

8.2.6 Modélisation des effets de la posologie recommandée dans l'Union européenne à partir de RE-LY⁵⁰

L'objectif de cette modélisation *post-hoc* de RE-LY était de comparer les effets du dabigatran prescrit selon la posologie préconisée par le RCP européen à ceux de la warfarine.

Les auteurs ont constitué quatre sous-groupes : ceux recevant 110 mg selon le RCP, ceux recevant 150 mg selon le RCP, ceux recevant 110 mg « à tort » et ceux recevant 150 mg « à tort ». Ils ont ensuite regroupé les sous-groupes recevant 110 mg et 150 mg selon le RCP et ont comparé ce groupe au groupe warfarine, qui est resté inchangé. Pour remplacer l'évaluation du risque hémorragique par le prescripteur, les auteurs ont considéré comme à risque hémorragique élevé les patients ayant un score HAS-BLED ≥ 3 . Le bas risque thromboembolique n'a pas été défini.

Résultats : à partir des 12 091 patients inclus dans les groupes dabigatran dans RE-LY, l'étude a défini une population conforme au RCP de 6 004 patients, 4 296 (28,6%) recevant 110 mg et 1 708 (71,4%) 150 mg.

- A la posologie du RCP (deux doses confondues), l'étude conclut à la supériorité du dabigatran : pour le critère principal d'efficacité (HR=0,74, IC95% [0,60 ; 0,91]), sur la réduction des hémorragies majeures (HR=0,85, IC95% [0,73 ; 0,98]), en termes de bénéfice net (HR=0,88 IC95% [0,80 ; 0,97]) et sur la mortalité toutes causes (HR=0,86, IC95% [0,75 ; 0,98]). Le risque d'IDM est augmenté de façon non significative (HR=1,14, IC95% [0,83 ; 1,55]).
- A 110 mg x2/j : la non-infériorité est démontrée avec une perte potentielle faible pour le critère d'efficacité principal (AVC / ES) avec HR=0,80, IC95% [0,58 ; 1,10]. Il n'y a pas de différence significative pour les hémorragies majeures (HR=0,92, IC95% [0,73 ; 1,17]), ni pour le bénéfice net (HR=1,00, IC95% [0,86 ; 1,16]). Il existe une augmentation non significative du risque d'IDM (HR=1,16 [0,67 ; 2,00]).

⁴⁷ Majeed A, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013;128:2325-32.

⁴⁸ Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-9.

⁴⁹ Pink J, Pirmohamed M, Hughes DA. Comparative effectiveness of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin in the management of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Therap* 2013;94:269-76.

⁵⁰ Lip et al. G H P. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014 ;111:933-42.

- A 150 mg x2/j, l'étude conclut à la supériorité pour le critère principal d'efficacité (HR=0,70, IC95% [0,53 ; 0,92], les hémorragies majeures (HR=0,80, IC95% [0,66 ; 0,97]) et le bénéfice net (HR=0,81, IC95% [0,72 ; 0,91]). Il existe une augmentation non significative du risque d'IDM (HR=1,13, IC95% [0,77 ; 1,64]).

Mais les résultats de cette étude présentent certaines limites. En effet :

- La définition des patients recevant le traitement selon les spécifications du RCP ne recouvre pas exactement celui-ci car elle se fonde sur le score HAS-BLED et ne définit pas les patients à bas risque thromboembolique.
- Les groupes reconstitués ne sont pas issus d'une randomisation. On ne dispose donc pas d'une garantie de comparabilité des groupes « reconstitués » par rapport au groupe warfarine. L'effet sur l'IDM illustre bien ce problème. Il n'y a aucune raison pour que cet effet délétère ne soit concentré que sur les patients traités « à tort » (c'est-à-dire recevant une posologie non conforme au RCP). Dans ce sous-groupe, le risque d'IDM est accru avec HR=1,36 (IC95% [0,95 ; 1,95]) à la dose de 110 mg et HR=1,55 IC 95% [0,93 ; 2,58] à la dose de 150 mg.
- Il existe un fort risque de multiplicité dans cette nouvelle analyse de RE-LY.
- Enfin, la démarche conduisant aux résultats obtenus à la posologie du RCP est tautologique. L'EMA a défini cette posologie à partir des résultats de RE-LY, en préconisant 110 mg chez les patients pour lesquels les résultats à 150 mg montraient un excès de risque hémorragique.
- On ne doit pas se limiter aux seuls résultats groupés des deux posologies (prescrites conformément au RCP) qui sont favorables au dabigatran. En effet, dans le groupe recevant la dose de 110 mg, la non-infériorité n'est plus compensée par un gain en sécurité et il n'y a aucun bénéfice net. Seul le groupe recevant la dose à 150 mg a un bénéfice net favorable, ce qui tendrait à justifier la position de la FDA qui n'a pas octroyé d'AMM pour la dose à 110 mg.

8.2.7 Comparaisons indirectes aux autres anticoagulants oraux non antivitamine K (apixaban, rivaroxaban)

Le laboratoire a présenté 18 méta-analyses de comparaisons indirectes entre les nouveaux anticoagulants oraux.

Six d'entre elles n'ont pas réalisé de comparaisons indirectes et ne sont pas décrites ici (Dentali et al, 2012⁵¹ ; Mak et al, 2012⁵² ; Coleman et al, 2012⁵³ ; Adam et al, 2012⁵⁴ ; Capodanno et al, 2012⁵⁵ ; Miller et al, 2012⁵⁶ ; Ntaios et al, 2012⁵⁷).

Celle de Roskel et al, 2010⁵⁸ n'a pas comparé le dabigatran aux autres NACO.

⁵¹ Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie A, Lip GYH, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-91.

⁵² Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012 Oct 6;2(5). pii: e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592. Print 2012.

⁵³ Coleman CIS. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2012;66:53-63.

⁵⁴ Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW. Comparative effectiveness of warfarin and newer oral anticoagulants for the long-term prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. Washington (DC): Department of Veterans Affairs; 2012 Apr.

⁵⁵ Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol* 2013 ;167:1237-41.

⁵⁶ Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.

⁵⁷ Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2012;43:3298-304.

Les onze autres méta-analyses permettent des comparaisons du dabigatran soit au rivaroxaban, soit à l'apixaban, soit aux deux : 3 sont considérées comme des « mixed treatment comparison » (CADTH 2012⁵⁹ ; Harenberg et al, 2012⁶⁰ ; Roskell et al, 2010) car elles ont inclus une boucle fermée du fait de la comparaison des deux doses de dabigatran et 8 qui sont des comparaisons indirectes « simples » utilisant la technique de Bucher (Rasmussen et al, 2012⁶¹ ; Baker et al, 2012⁶² ; Kansal et al, 2012⁶³ ; Lip et al, 2012⁶⁴ ; Mantha et al, 2012⁶⁵ ; Schneeweiss et al, 2012⁶⁶ ; Testa et al, 2012⁶⁷ ; Edwards et al, 2011⁶⁸).

La validité des comparaisons indirectes dépend, quelle que soit la méthode utilisée pour les réaliser, de la comparabilité des essais impliqués en matière de méthodologie et de caractéristiques des patients inclus. Toute différence sur des paramètres susceptibles de modifier la taille de l'effet d'un NACO par rapport à la warfarine biaise la comparaison des NACO entre eux. Le rapport réalisé par la société MAPPY CONSULTING, à la demande du laboratoire Boehringer Ingelheim, a analysé la manière dont chaque méta-analyse avait abordé cette question et a conclu que l'analyse faite par le CADTH était celle dans laquelle elle a été le mieux discutée.

Compte tenu du nombre important de travaux présentés et pour des raisons méthodologiques, il est proposé de ne retenir que trois comparaisons indirectes dans cet avis : celle réalisée par le CADTH canadien et deux autres faites selon des hypothèses très différentes : l'ajustement au temps dans la fourchette thérapeutique = TTR (Kansal et al, 2012) et les analyses en sous-groupe selon les antécédents d'AVC (Rasmussen et al, 2012).

⁵⁸ Roskell NS, Lip GYH, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010;104:1106-15.

⁵⁹ CADTH. Therapeutic review: safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis, April 9, 2012. Available at: http://cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf.

⁶⁰ Harenberg J, Marx S, Diener HC et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31:330-9.

⁶¹ Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345 :e7097.

⁶² Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012 5:711-9.

⁶³ Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, Clemens A, Monz BU, Peng S et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada: comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost* 2012;108:672-82.

⁶⁴ Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738-46.

⁶⁵ Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108:476-84.

⁶⁶ Schneeweiss S, Gagne JJ et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:480-6.

⁶⁷ Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, De Marco F et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012;105:949-57.

⁶⁸ Edwards A, Hamilton V, Nherera L, Trevor N, Barton S. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. HTA Programme Project #10/75 2011. 2011. BMJ Technology Assessment Group.

CADTH 2012

Comparaison Dabigatran 110 mg versus rivaroxaban (population entière) :

- critère principal d'efficacité : pas de différence significative entre les deux anticoagulants (OR=1,03, IC95% [0,79 ; 1,33]), mais, le dabigatran entraîne à cette posologie moins d'hémorragies majeures que le rivaroxaban (OR=0,78, IC95% [0,63 ; 0,96]).
- mortalité toutes causes : pas de différence significative entre les deux anticoagulants (OR=0,98, IC95% [0,83 ; 1,16]).
- Le dabigatran entraîne moins de risque d'hémorragie intracrânienne (OR=0,45, IC95% [0,26 ; 0,78]) et moins d'hémorragie majeure gastro-intestinale (OR=0,67, IC95% [0,48 ; 0,93]) que le rivaroxaban. Le risque d'IDM est plus élevé sous dabigatran que sous rivaroxaban (OR=1,64, IC95% [1,10 ; 2,44]).

Comparaison Dabigatran 150 mg versus rivaroxaban (population entière) :

- le dabigatran à cette posologie prévient mieux les AVC/ES que le rivaroxaban (OR=0,74 IC95% [0,56 ; 0,97]), le risque d'hémorragie majeure ne différant pas significativement entre les deux traitements (OR=0,91, IC95% [0,74 ; 1,10]).
- mortalité toutes causes : pas de différence significative entre les deux anticoagulants (OR=0,95, IC95% [0,79 ; 1,14]),
- hémorragies majeures gastro-intestinales : pas de différence significative entre les deux anticoagulants (OR=0,90, IC95% [0,65 à 1,25]),
- hémorragies intracrâniennes : pas de différence significative entre les deux anticoagulants (OR=0,63 IC95% [0,38 ; 1,05]).
- risque d'IDM : comme avec le dosage 110 mg, différence significative en défaveur du dabigatran (OR=1,59, IC95% [1,08 ; 2,38]).

Comparaison dabigatran 110 mg versus apixaban :

- pas de différence significative entre les deux anticoagulants ni pour le critère principal d'efficacité (OR=1,15, IC95% [0,87 ; 1,51]), ni pour le critère principal de sécurité (OR=1,16 IC95% [0,95 ; 1,43]).
- pas de différence significative entre les deux anticoagulant pour la mortalité toutes causes (OR=1,03, IC95% [0,86 ; 1,22]), les hémorragies intracrâniennes (OR=0,71 IC95% [0,41 ; 1,21]), les hémorragies majeures gastro-intestinales (OR=1,23 [0,85 ; 1,78]) et les IDM (OR=1,50 IC95% [0,99 ; 2,28]).

Comparaison Dabigatran 150 mg versus apixaban :

- pas de différence significative d'efficacité entre le dabigatran utilisé à cette dose et l'apixaban pour les AVC/ES (OR=0,82 [0,62 ; 1,10]).
- en revanche, les hémorragies majeures sont plus fréquentes sous dabigatran (OR=1,35 IC95% [1,11 ; 1,66]).
- Pas de différence significative entre les deux anticoagulants pour la mortalité toutes causes (OR=1,00 IC95% [0,84 ; 1,19]) et les hémorragies intracrâniennes (OR=0,99 IC95% [0,60 ; 1,62]). En revanche, le risque d'hémorragie majeure digestive est plus élevé sous dabigatran 150 que sous apixaban (OR=1,65 [1,16 ; 2,38])
- Risque d'IDM : OR=1,47 [0,97 ; 2,23].

Rasmussen et al, 2012

Les comparaisons indirectes ont été faites en sous-groupes par rapport à l'existence ou non d'antécédents d'AVC. La distinction entre prévention primaire et secondaire modifie peu les résultats.

En prévention secondaire :

- pas de différence entre rivaroxaban et apixaban ou dabigatran 150 mg en termes d'efficacité et de risque hémorragique.
- Moins d'AVC hémorragiques (hazard ratio 0,15, IC95% [0,03 ; 0,66]), de décès de cause vasculaires (0,64, IC95% [0,42 ; 0,99]), d'hémorragies majeures (0,68, IC95% [0,47 ; 0,99]) et d'hémorragies intracrâniennes (0,27, IC95% [0,10 ; 0,73]) sous dabigatran 110 mg que sous rivaroxaban.

En prévention primaire :

- dabigatran 110 mg a été associé à un risque accru d'infarctus du myocarde en comparaison au rivaroxaban.
- Pas de différence entre rivaroxaban et dabigatran 150 mg en termes d'efficacité et de risque hémorragique ;
- Pas de différence entre rivaroxaban et apixaban en termes d'efficacité, mais un risque d'hémorragie majeure moindre sous apixaban (hazard ratio 0.61, IC95% [0,48 ; 0,78]).

Compte tenu des incertitudes affectant la pertinence de la séparation de ces deux situations de prévention, les résultats obtenus sur l'ensemble de la population restent la référence.

Kansal et al, 2012

Cette analyse a fourni des résultats uniquement pour la comparaison au rivaroxaban, en ajustant les données de RE-LY au TTR constaté dans ROCKET-AF. Le manque de pertinence de cet ajustement conduit à s'en tenir aux résultats obtenus sans ajustement. En effet, l'ajustement a été fait à deux valeurs de la différence de TTR : l'une tirée de la publication de ROCKET-AF (9,2%), l'autre de l'analyse de la FDA (6,7%). L'ajustement au TTR a favorisé les résultats en faveur du dabigatran.

Nouvelles méta-analyses fournies par le laboratoire avant l'audition

Les méta-analyses de Ruff et al.⁶⁹ et de Liew et al.⁷⁰, Lega et al.⁷¹ combinant l'analyse des données des nouveaux anticoagulants sans les distinguer, elles ne peuvent être prises en compte dans cette évaluation.

Méta-analyse de Cameron et al.⁷² : Cette méta-analyse en réseau a inclus l'étude pivot de l'edoxaban (ENGAGE AF TIMI 48). Seuls deux événements ont été étudiés : AVC/ES et hémorragies majeures. Les comparaisons indirectes montrent que le dabigatran 110 mg protège moins bien que le dabigatran 150 mg contre les AVC/ES (OR=1,38, IC95% [1,11 ; 1,74]), de même que le rivaroxaban (OR=1,33, IC95% [1,01 ; 1,76]). Le dabigatran 110 mg fait moins saigner que le rivaroxaban (OR=0,78, IC95% [0,63 ; 0,96]). Enfin, l'apixaban fait moins saigner que le dabigatran 150 mg (OR=0,74, IC95% [0,60 ; 0,91]). Les résultats des autres comparaisons indirectes entre ces médicaments ne montrent pas de différence significative.

8.2.8 Comparaisons de la méthodologie des études pivot des AOD

Les comparaisons indirectes disponibles ne fournissent pas de résultats suffisamment précis et fiables pour déterminer la place du dabigatran au sein de l'arsenal thérapeutique disponible. La présentation des niveaux de preuve des résultats des études pivot reste donc utile pour effectuer des comparaisons entre les anticoagulants non antivitamine K. Une comparaison des résultats des études pivot des NACO a été proposée par le laboratoire (Coccheri et al, 2012⁷³), mais cette comparaison porte sur les risques absolus et les nombres de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT), ce qui n'est pas pertinent, les risques absolus étant dépendants des caractéristiques et risques de base des populations incluses (lesquels ont été différents entre les

⁶⁹ Ruff C et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.

⁷⁰ Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1419-24.

⁷¹ Lega J-C, Bertolotti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, et al. Consistency of Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants across Subgroups of Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS ONE* 2014 ;9:e91398.

⁷² Cameron C, Coyle D, Richter T, et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open* 2014;4:e004301. doi:10.1136/bmjopen-2013-004301

⁷³ Coccheri S, Orlando D. New oral anticoagulation in atrial fibrillation: a reappraisal of trial results looking at absolute figures. *Intern Emerg Med* 2013;8:115-22.

trois études pivots). Pour pallier ces limites, il est donc proposé de se fonder sur les niveaux de preuve des études évaluant la taille d'effet exprimée sous forme de risques relatifs (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Produit	Schéma d'étude	AVC/ES	Hémorragie majeure	Mortalité toutes causes	Bénéfice clinique net
Dabigatran 110	Ouvert	Non-infériorité 0,91 [0,74 à 1,11]	Supériorité 0,80 [0,69 ; 0,93]	0,9 [0,80 ; 1,03]	0,9 [0,84 ; 1,02]
Dabigatran 150	Ouvert	Supériorité 0,66 [0,53 ; 0,82]	Non-infériorité 0,93 [0,81 ; 1,07]	0,88 [0,77 ; 1,00]	0,91 [0,82 ; 1,00]
Rivaroxaban	Double insu	Non-infériorité [§] 0,88 [0,75 ; 1,03]	Pas de supériorité ^{§§} 1,04 [0,90 à 1,20]	0,85 [0,70 ; 1,02]	NA
Apixaban	Double insu	Supériorité 0,79 [0,66 ; 0,95]	Supériorité 0,69 [0,60 ; 0,80]	0,89 [0,80 ; 0,998]	0,77 [0,69 ; 0,86]

§ Population ITT ; §§ Pas de limite de non-infériorité prévue.

En comparaison à la warfarine, ces données montrent une supériorité du niveau de preuve des résultats obtenus avec l'apixaban ; dans une étude en double insu, la supériorité a été établie à la fois pour le critère principal d'efficacité et le critère principal de sécurité. De plus, le bénéfice clinique net (composite des deux précédents) est favorable à l'apixaban et on observe une supériorité sur la mortalité toutes causes.

Pour le rivaroxaban, dans une étude en double insu, la non-infériorité est établie avec une faible perte potentielle d'efficacité pour le critère principal d'efficacité, mais il n'y a pas de démonstration de la supériorité en faveur du rivaroxaban sur le critère principal de sécurité. Le bénéfice net n'a pas été évalué, mais la probabilité qu'il soit favorable est faible (dans la population de sécurité, il y a eu 189 AVC/ES et 395 hémorragies majeures dans le groupe rivaroxaban). L'intérêt du rivaroxaban comparé à la warfarine n'est donc pas certain puisque la non-infériorité n'est compensée par aucun avantage de sécurité.

Pour le dabigatran, les données reposent sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve. Pour la dose 110 mg, on peut considérer que la non-infériorité en efficacité est compensée par une supériorité en sécurité, mais sans démonstration d'un bénéfice clinique net. Pour la dose 150 mg, la supériorité en efficacité permet d'accepter une situation de non-infériorité en sécurité, mais, sans démonstration d'un bénéfice clinique net et avec un HR=1,27, IC95 [0,94-1,71] pour le risque de SCA.

8.2.9 Etudes observationnelles

A- Etude RELY-ABLE⁷⁴

RELY-ABLE est une étude d'extension de RE-LY. Elle avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du dabigatran chez des patients de l'étude RE-LY traités à la posologie de 220 mg/j et de 300 mg/j, n'ayant pas arrêté le traitement et devant poursuivre un traitement anticoagulant. Des résultats intermédiaires sur un suivi total de 4,3 années chez 5891 (48,7%) des patients de RE-LY, sont disponibles. Cette étude confirme un risque d'hémorragies majeures plus important avec 150 mg qu'avec 110 mg de dabigatran.

⁷⁴ Connolly et al. The Long Term Multi-Center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: (RELY-ABLE) Study. Circulation 2013 ;128:237-43.

Aucun nouveau signal en termes de sécurité d'emploi n'a été observé pendant cette période de suivi.

B- Cohorte danoise (1^{ère} étude⁷⁵)

Cette étude, réalisée en croisant trois registres danois, est une comparaison historique puisque les périodes ne se recouvrent pas. Il n'y a pas de différence entre les groupes dabigatran et warfarine qui leur sont appariés pour les AVC, les ES, les hémorragies majeures. L'incidence des hémorragies intracrâniennes est significativement plus faible avec les 2 doses de dabigatran qu'avec la warfarine, de même que celle des IDM et des décès toutes causes.

Les patients danois étant à faible risque d'événements, le pays faisant l'objet de campagnes d'information actives envers les prescripteurs sur les règles de bon usage du médicament, la transposabilité de ces données à la population française n'est pas assurée.

C- Cohorte danoise (2^{ème} étude⁷⁶)

Cette étude s'appuie sur les mêmes registres et la même méthodologie que la première étude d'observation danoise citée ci-dessus, mais les traitements étaient contemporains. L'objectif était d'étudier les risques d'hémorragie (tous saignements confondus et saignements majeurs) en fonction du traitement et de l'expérience antérieure des AVK. Les analyses ont été ajustées sur de nombreux paramètres pertinents. L'étude a concerné 11 315 patients pour le dabigatran, dont 7 063 (62,4%) n'avaient pas reçu préalablement d'AVK et 22 630 patients de la warfarine. Parmi les patients naïfs d'AVK, il n'y avait pas de différence significative pour les hémorragies majeures entre dabigatran 110 mg et warfarine (HR=0,91 [IC95% : 0,73 ; 1,14]), alors que ce risque était moindre dans le groupe dabigatran 150 mg (HR=0,67 [IC95% : 0,53 ; 0,85]). Le plus faible risque hémorragique est donc observé chez les patients naïfs d'AVK recevant la plus forte dose de dabigatran 150 mg, ce qui évoque un problème de confusion résiduelle dans cette cohorte. En effet, l'ajustement n'a pas permis de s'affranchir du fait que les médecins ont prescrit du dabigatran 150 mg aux patients dont ils estimaient le risque d'hémorragie bas, alors qu'ils ont passé les patients à haut risque hémorragique d'un traitement par AVK au dabigatran 110 mg.

D- Cohorte québécoise⁷⁷

Cette étude de cohorte historique a été réalisée par l'Institut National d'Excellence en santé et en Services Sociaux (INESS) du Québec sur une période d'un an. Du fait de l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion, les résultats de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusions pertinentes en matière d'événements cliniques. Les données d'utilisation ne peuvent transposées à la France, la prise en charge du dabigatran étant conditionnée au Canada à sa prescription en seconde intention.

E- Cohortes MEDICARE

Une étude de cohorte historique, à partir de la base des données Medicare⁷⁸ a été faite afin de comparer le risque hémorragique de patients sous dabigatran versus warfarine.

Un échantillon aléatoire à 5% (bénéficiaires ayant une FANV entre le 1er octobre 2010 et 2011 et ayant débuté un traitement par dabigatran ou warfarine dans les deux mois suivants) a été constitué. La collecte de données a duré jusqu'à fin décembre 2011 et a concerné un total de 1 302 patients sous dabigatran et 8 102 patients sous AVK (nouvelles prescriptions).

⁷⁵ Larsen TB et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in 'real world' patients with atrial fibrillation: A prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;61:2264-73.

⁷⁶ Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding Events among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin: an Observational Study among Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2014;127:650-656.

⁷⁷ Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), mars 2013.

⁷⁸ Hernandez I, Baik S, Piñera A, Zhang Y. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA* 2015 ;175:18-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5398.

Après considération de biais potentiels (score de propension, modèle de Cox), un risque plus élevé d'hémorragies majeures sous dabigatran HR=1,58 IC95% [1,36 ; 1,83]), en particulier digestives (HR=1,85 IC95% [1,64 ; 2,07]) et moindre d'hémorragie intracrânienne (HR=0,32 IC95% [0,20 ; 0,50]) a été mis en évidence par rapport à la warfarine. Le surrisque d'hémorragies majeures et gastrointestinales sous dabigatran a été retrouvé dans les sous-groupes analysés. De plus, le moindre risque d'hémorragie intracrânienne sous dabigatran n'a pas été observé que chez les patients de moins de 75 ans.

Une autre étude de cohorte historique a été faite par la FDA également à partir de la base de données MEDICARE sur une période différente⁷⁹.

Cette étude a inclus 134 414 bénéficiaires de MEDICARE ayant un diagnostic de FA dans les six mois précédents et nouveaux utilisateurs d'anticoagulants (dabigatran et warfarine). Son objectif était de mesurer les risques d'AVC, d'hémorragie et d'infarctus du myocarde et la mortalité dans les deux groupes. Les patients retenus ont fait l'objet d'une instauration de traitement entre 19 octobre 2010 (début de commercialisation) et 31 décembre 2012 (fin d'étude). Divers facteurs contributifs de biais ont été considérés par appariement selon un score de propension (les patients faisant l'objet d'une prescription de dabigatran étaient généralement plus jeunes, moins insuffisants rénaux, plutôt traités par des cardiologues et sujets à co-traitements par anti-arythmiques et antiagrégants plaquettaires). Les effectifs de cette étude sont plus importants que ceux de l'étude précédente : 273 920 patients traités par warfarine et 67 494 par dabigatran ont été éligibles. Parmi eux, 67 207 patients sous dabigatran ont été appariés au même nombre de patients sous warfarine.

L'usage du dabigatran par rapport à la warfarine s'est révélé associé à :

- un risque moindre d'AVC ischémique (HR=0,80 IC95% [0,67 ; 0,96]) et d'hémorragie intracrânienne (HR=0,34 IC95% [0,26 ; 0,46]), en accord avec les résultats de l'étude pivot RE-LY.
- une réduction de la mortalité globale : HR=0,86 IC95% [0,77-0,96] (critère d'évaluation secondaire), avec une absence d'impact sur la mortalité des femmes de 85 ans et plus.
- un résultat non significatif sur la survenue d'IDM : HR=0,92 IC95% [0,78 ; 1,08].
- Une augmentation des hémorragies gastro-intestinales majeures (HR=1,28 IC95% [1,14 ; 1,44]) mais pas des hémorragies majeures (HR=0,97 IC95% [0,88 ; 1,07]), ce qui est en contradiction avec l'étude précédente.

Le suivi de l'étude a été de 3,4 mois environ, durée courte au regard de l'affection. De plus, seuls la moitié des patients de l'étude ont eu un renouvellement de leur prescription d'anticoagulant (52% sous dabigatran et 50,2% sous warfarine).

Comme l'annonce la FDA, les limites de l'étude sont les suivantes : données observationnelles avec absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion possibles. Ces résultats ont donc un plus faible niveau de preuve que ceux des essais randomisés et ne permettent donc pas de conclure à une absence d'excès de risque d'IDM. La technique de l'ajustement est délicate à réaliser et pose problème pour l'interprétation de ce type d'étude. Pour mémoire, les résultats d'une étude observationnelle précédente de la FDA (Mini Sentinel Modular Program) avaient montré une moindre incidence des hémorragies digestives sous dabigatran, la FDA expliquant l'incohérence par des différences d'ajustement.

Cette étude soulève par ailleurs la question de la transposabilité de ces résultats à la France au regard :

- des dosages étudiés : dosage étudié dans l'étude 150 mg avec utilisation possible du dosage à 75 mg. Or, le dosage à 75 mg n'est pas recommandé dans cette indication en Europe et le dosage à 110 mg n'a pas été évalué car non disponible aux USA. Par ailleurs, les réductions de posologie sont proposées dans des situations différentes.

⁷⁹ Graham D et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015 ;131:157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. Epub 2014 Oct 30..

- de l'indication du dabigatran aux USA : le dabigatran 150 mg est indiqué en cas de FANV sans aucun autre facteur de risque d'AVC.

F- Etudes observationnelles françaises (NACORA⁸⁰, NACORA switch⁸¹, juin 2014)

L'objectif de ces deux études menées par les autorités de santé (CNAMTS-ANSM) était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre AVK et NACO (dabigatran ou rivaroxaban).

Elles ont inclus des patients naïfs d'un traitement par AVK (NACORA) ou précédemment traités par AVK (NACORA switch). Les résultats actuels portent respectivement sur 71 589 et 24 820 patients. Elles ont été réalisées en exploitant les données du SNII-RAM sur la période du deuxième semestre 2012. Selon l'ANSM, les résultats des études « ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement » et « ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique majeur chez les personnes qui passent d'un traitement AVK vers un AOD par rapport aux personnes qui restent sous AVK » après 4 mois de suivi.

⁸⁰ Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). Département des Études en Santé Publique, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en collaboration avec le Pole Epidémiologie des Produits de Santé de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), Juin 2014.

⁸¹ Étude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. Etude Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch. Etude NACORA-Switch, Juin 2014.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données provenant des PSUR

Les notifications sont de moins en moins nombreuses (cf tableau ci-dessous).

	PSUR 1	PSUR 2	PSUR 3	PSUR 4	PSUR 5	PSUR 6	PSUR 7	PSUR 8	PSUR 9	PSUR 10	PSUR 11
Exposition (p.a)	335	2 247	4 537	7 234	11 616	283 913	332 111	417 449	517 625	598 457	653 483
Nombre de cas	39	126	295	506	532	9 002	8 233	7 437	8 866	8 761	6 950
Nombre de cas graves	28	70	167	258	294	3 191	3 254	3 048	3 686	4 222	3 255
Taux d'incidence des EI (pour 10 000)	1 075	721	789	1 076	736	544	415	286	298	252	193

p.a : patients-années

Données sur le risque hémorragique

Le laboratoire a fourni une synthèse des notifications au 28 février 2014 en ce qui concerne les hémorragies. Il y a eu un total de 11 944 cas graves et 1 951 décès liés à une hémorragie. Les hémorragies les plus fréquemment rapportées ont été gastro-intestinales (42,9%), génito-urinaires (10,7%), dermatologiques (7,6%) et intracérébrales (7,1%).

La prééminence des hémorragies gastro-intestinales est à souligner, en cohérence avec les résultats des études cliniques.

Les fréquences des hémorragies graves et fatales ont été inférieures à celles observées dans l'étude RE-LY. Cet élément rassurant, souligné par le demandeur, doit être interprété avec prudence en raison de l'étendue de la sous-notification des effets indésirables. La légère baisse des déclarations dans le temps est également difficile à interpréter : elle peut provenir du développement d'une « tolérance » des professionnels de santé aux effets indésirables ou d'un choix plus prudent des candidats au traitement.

Un biais de notoriété peut entraîner une déclaration accrue. Il semble que cela ait pu être le cas aux USA pour les hémorragies sous dabigatran⁸²

L'interprétation des PSUR est donc délicate et seules des études sur base de données (ex : SNII-RAM) pourraient donner une idée de la fréquence réelle des hémorragies en conditions cliniques réelles, mais sans présumer d'un avantage ou d'un désavantage par rapport à la warfarine dans ces conditions, du fait de la difficulté à tenir compte du biais d'indication.

Une telle étude a été réalisée aux Etats Unis par la Food and Drug Administration, dans le cadre du projet Mini-Sentinel. Les résultats n'ont pas montré d'excès de risque hémorragique avec le dabigatran par rapport à la warfarine, même pour les hémorragies gastro-intestinales. Il reste la possibilité d'effets indésirables graves non détectés par les essais du fait d'une trop grande rareté ou de l'exposition de populations trop sélectionnées.

Autres effets indésirables

- Il n'y a pas de signal en matière de toxicité hépatique grave.
- Le taux de notification des syndromes coronaires aigus est très faible.
- A la suite du 3ème PSUR, des réactions d'hypersensibilité à expression cutanée et des effets indésirables digestifs ont été ajoutés à la liste des effets indésirables.

Au total, les données de pharmacovigilance internationales incluant les données françaises du suivi national n'ont pas fait émerger de nouveau signal sur les hémorragies sous dabigatran et n'ont pas non plus permis d'identifier de nouveaux risques d'effet indésirable grave.

⁸² Southworth MR et al. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding, NEJM 2013; 368:1272-4.

Des réactions d'hypersensibilité à expression cutanée et des effets indésirables digestifs ont été ajoutées à la liste des effets indésirables à la suite du 3ème PSUR.

8.3.2 Données issues du RCP

Risque de syndrome coronaire aigu sous dabigatran :

Selon le RCP, « Dans l'étude de phase III RE-LY (cf. Pharmacodynamie), le taux global d'infarctus du myocarde (IDM) a été respectivement de 0,82 %, 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour, et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et de 27 % par rapport à la warfarine. Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète soit une coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 40 %, et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'AAS (aspirine) et du clopidogrel ou du clopidogrel seul. »

Modifications du RCP :

Depuis l'inscription de PRADAXA en 2008, plusieurs modifications substantielles du RCP ont été faites, notamment :

- 28/10/2009 : Mise à jour des rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 concernant l'interaction avec le vérapamil
- 26/08/2010 : Ajout dans la rubrique 4.4 d'une recommandation relative à la mesure du temps de céphaline active qui permet d'obtenir une indication de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec le dabigatran
- 20/12/2010 : Mise à jour de l'interaction de PRADAXA avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine dans les rubriques 4.2, 4.3, 4.5 et 5.2
- 22/12/2011 : Mise à jour de la rubrique 4.2 du RCP suite aux cas de saignements au Japon avec ajout de nouvelles recommandations pour l'évaluation de la fonction rénale + ajout pour les dosages 110 et 150 mg, d'une clarification dans la rubrique 4.4 (précision que certains résultats sont issus d'études effectuées chez des patients présentant une fibrillation atriale)
- 09/02/2012 : Ajout de l'effet indésirable « hémoptysie » dans l'indication en chirurgie orthopédique
- 13/04/2012 :
- Rubrique 4.4 :
 - ajout du risque hémorragique accru en cas d'administration concomitante avec les ISRS et les IRSNA
 - précaution lors de l'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus (PRADAXA 110 et 150 mg)
 - Rubrique 4.5 :
 - ajout de l'interaction avec le ticagrelor
 - complément d'information sur l'interaction avec le kétoconazole (prise orale)
 - interaction avec les ISRS et les IRSNA
- 28/06/2012 : Mise à jour des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1 afin de minimiser le risque lié aux saignements :
- Rubrique 4.2 : précisions apportées sur les adaptations de doses et l'évaluation de la fonction rénale
 - Rubrique 4.3 : ajout de la contre-indication avec tout autre anticoagulant et renforcement de la contre-indication avec les lésions organiques susceptibles de saigner
 - Rubrique 4.4 : renforcement du message sur le risque hémorragique
 - Rubrique 4.5 : renforcement du message sur l'interaction avec les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires
 - Rubrique 4.9 : ajout de mesures à envisager en cas de surdosage
 - Rubrique 5.1 : complément de résultat sur l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique, clopidogrel ou antiagrégants plaquettaires
- 21/01/2013 : Mise à jour des rubriques 4.3, 4.8, 5.1 :

- Rubrique 4.3 : ajout de la contre-indication chez les porteurs de prothèse de valves cardiaques
- Rubrique 4.8 : ajout de 2 effets indésirables (angio-œdème et réaction anaphylactique)
- Rubrique 5.1 : ajout des résultats de l'essai clinique de phase II dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

- 15/07/2013 : Mise à jour de la rubrique 4.3 :
 - Reformulation de la contre-indication « Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur... »
- 20/08/2013 Ajout dans la rubrique 4.4 d'une information sur la phase post-opératoire
- 18/12/2013 Mise à jour des rubriques 4.2 et 4.8 :
 Rubrique 4.2 : ajout d'une information relative au mode d'administration
 Rubrique 4.8 : ajout de l'ulcère de l'estomac comme effet indésirable et ajout du paragraphe d'incitation à la déclaration des effets indésirables
- 18/12/2013 Mise à jour de la rubrique 4.4 :
 Ajout du paragraphe relatif à l'administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus (pour l'indication dans la prévention des événements thromboemboliques veineux)
 Mise à jour de la rubrique 4.1 :
 Modification du libellé de l'indication dans la prévention de l'AVC et de l'ES
 Mise à jour des rubriques 4.3 et 4.5 :
 Remplacement de la contre-indication avec le tacrolimus par une précaution d'emploi et ajout d'une précaution d'emploi avec le posaconazole.
- 03/06/2014 Ajout dans la rubrique 4.1 :
 Indications thérapeutiques de la nouvelle indication en traitement et en prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires chez l'adulte

08.4 Données d'utilisation et de prescription

8.4.1 Données de prescription IMS (cumul mobile annuel mai 2013)

Données d'utilisation fournies par le laboratoire

PRADAXA a fait l'objet de 407 831 prescriptions toutes indications confondues (PRADAXA 75 mg : 37 229 prescriptions [9%] ; PRADAXA 110 mg : 255 598 prescriptions [63%] ; PRADAXA 150 mg : 115 004 prescriptions [28%]).

Selon ces données :

- 50% des patients recevant PRADAXA sont des hommes. Ce pourcentage est plus élevé (58%) chez les patients recevant PRADAXA 150 mg.
- 87% des patients recevant PRADAXA (toutes indications confondues) ont 65 ans ou plus, et 56% ont 75 ans ou plus. Le pourcentage de patients de 65 ans ou plus est plus faible chez les patients recevant PRADAXA 150 mg (74%) que chez ceux recevant PRADAXA 75 mg (87%) ou 110 mg (93%).

Tableau. Age des patients traités par PRADAXA (toutes indications confondues)

	35 à 44 ans	45 à 54 ans	55 à 64 ans	65 à 74 ans	75 ans et plus
PRADAXA	1%	2%	10%	31%	56%
PRADAXA 75 mg	0%	0%	13%	34%	53%
PRADAXA 110 mg	0%	2%	5%	19%	74%
PRADAXA 150 mg	3%	4%	20%	58%	16%

(Source : IMS/EPPM, CMA 05/2013)

En prévention des AVC/ES en cas de FANV, les deux dosages de PRADAXA sont utilisés conformément à l'AMM, 2% des prescriptions de PRADAXA 150 mg étant réalisées chez des patients de 80 ans ou plus (avec un âge maximal de 82 ans) contre 44% des prescriptions de PRADAXA 110 mg.

Tableau. Age des patients traités par PRADAXA avec un diagnostic de FA

	Moins de 80 ans	80 ans et plus
PRADAXA	70%	30%
PRADAXA 110 mg	56%	44%
PRADAXA 150 mg	98%	2%

(Source : IMS/EPPM, CMA 05/2013)

➤ Prescripteurs

Selon les données IMS (cumul mobil annuel mai 2013) toutes indications confondues, 62,4% des prescriptions de PRADAXA sont réalisées par des médecins généralistes, 36,8% par des cardiologues, 0,5% par des neurologues et 0,3% par des endocrinologues.

Selon les données IMS SDM Spé Sell Out Retail (cumul fixe août 2012 - mai 2013) toutes indications confondues, qui incluent également les prescriptions hospitalières délivrées en pharmacie de ville, 71,0% des prescriptions de PRADAXA sont réalisées par des médecins généralistes, 15,9% par des cardiologues, 10,8% par des médecins hospitaliers, 0,9% par des chirurgiens et 1,4% par d'autres spécialistes.

➤ Nature des prescriptions

Selon les données IMS (cumul mobil annuel mai 2013), PRADAXA est principalement prescrit dans l'indication « Fibrillation et flutter auriculaires » (59% des prescriptions), suivi par l'indication « Autres arythmies cardiaques » (18% des prescriptions).

Selon le laboratoire, l'indication FANV représenterait 95% des patients traités par PRADAXA sur la période janvier 2013 à mai 2013. Cette estimation a été faite sur la base des données de chiffres de ventes et en faisant l'hypothèse que depuis août 2011 (date de l'AMM pour la FANV), la part de la chirurgie orthopédique est fixe et moyennée sur les mois précédant l'obtention de l'AMM).

Selon des données IMS (cumul fixe août 2012 – mai 2013), la part des nouveaux patients dans les dispensations de PRADAXA est de 9,4%, celles des patients précédemment traités par un autre anticoagulant de 14,1%, celle des renouvellements de prescription de 74,6% et celle des patients pour lesquels PRADAXA est ajouté à un autre traitement de 1,9%. Parmi les patients qui ont été mis sous PRADAXA entre août 2012 et mai 2013 alors qu'ils étaient précédemment traités par un autre anticoagulant, 47,1% étaient précédemment traités par AVK, 41,6% par antiagrégant plaquettaire, 13,3% par HBPM et 3,6% par XARELTO.

➤ Posologie et durée moyenne de traitement

La posologie moyenne de PRADAXA a été de 2 comprimés par jour (IMS – cumul mobil annuel février 2013). La durée moyenne de prescription a été de 60,74 jours répartie comme suit (IMS, cumul mobil annuel mai 2013).

➤ Co-prescriptions éventuelles

Sur les 407 831 prescriptions, PRADAXA® est co-prescrit avec notamment :

Produits co-prescrits	% des co-prescriptions
CORDARONE + gé	26%
CARDENSIEL + gé	17%
LASILIX + gé	16%
AMLOR + gé	15%
FLECAINE	13%
DIGOXINE DCI	12%

(Source : IMS, cumul mobil annuel mai 2013).

8.4.2 Données de la CNAM-TS

La CNAM-TS a réalisé une étude à partir des bases de données du SNII-RAM et du PMSI, sur les caractéristiques des patients traités par NACO et leur prise en charge médicale. Si les traitements anticoagulants oraux par AVK restent largement majoritaires (plus d'un million de patients traités avec au moins une délivrance/an par an, effectif au cours du 3^{ème} trimestre 2013), le nombre de nouveaux utilisateurs de NACO a été en très forte augmentation au cours du 3^{ème} trimestre 2012. Cette dynamique s'est ensuite infléchié à partir du printemps 2013.

L'effectif total de patients débutant un traitement entre le 1/10/12 et le 30/09/13 a été de :

- NACO en 1^{ère} intention (incidents NACO) : 235 253 patients
- AVK en 1^{ère} intention (incident AVK) : 251 732 patients
- relais AVK vers NACO : 98 806 patients
- relais NACO vers AVK : 17 750 patients

Ainsi, en moins d'un an, près de la moitié des patients ayant débuté un traitement anticoagulant oral a eu une prescription de NACO.

Il ressort également de ces données que, au dernier trimestre 2012 :

- La part des patients de ≥ 75 ans a été de 41,8% des incidents NACO versus 52% des incidents AVK et 55,3% des relais AVK->NACO. Celle des ≥ 80 ans a représenté 26,2% des incidents NACO et 37,9% des incidents AVK.
- Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, les patients recevant un AVK semblent être plus à risque ischémique que ceux recevant un NACO : les patients recevant pour la première fois un AVK (incidents AVK) avaient plus de facteurs de risque (ischémique) que les incidents PRADAXA (antécédent d'AVC/AIT/ES, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque hospitalisée, âge).
- L'analyse de la répartition selon le score CHA2DS2-VASc (score calculé ici à partir des hospitalisations pour FA, de la consommation des médicaments et des ALD) montre que 7,4% des patients recevant un NACO en 1^{ère} intention avaient un score égal à 0 (pour lesquels un traitement anticoagulant n'est pas recommandé) ; ce pourcentage était de 2,9% en cas de relais AVK>NACO et de 3,6% en cas d'instauration du traitement par AVK.
- Des prescriptions hors indication AMM de PRADAXA ont été relevées en chirurgie orthopédique hors PTH/PTG et pour des FA associée à une valvulopathie.
- PRADAXA a été prescrit à la dose de 75 mg pour des FANV.
- La proportion des patients débutant un NACO (en 1^{ère} intention ou en relais d'un AVK ayant au moins une co-prescription (délivrance +/- 10 jours) d'un médicament responsable d'interactions pharmacologiques a été de 45,4% (et de 48,9% chez les plus de 80 ans) : amiodarone 20,9%, antiagrégant plaquettaire 14,4%, AINS 8,6%, antidépresseurs 8,1%. Le taux global a été le même (45,4%) chez les patients débutant un traitement par AVK.

Concernant le risque hémorragique, on peut relever que :

- L'insuffisance rénale, approchée par la notion d'ALD ou par les antécédents d'hospitalisation pour IRC, a été plus fréquente en cas de vrais incidents AVK (8,8%) qu'en cas de vrais incidents NACO ou relais NACO (2,5% et 4,1%).
- Un indicateur synthétique, composé de 4 items : insuffisances hépatique ou rénale, pathologies valvulaires, 80 ans et plus sans surveillance de la fonction rénale, co-prescriptions majorant le risque hémorragique (seuls les antifongiques azolés (0,3% des instaurations de NACO) et les antiagrégants plaquettaires (14,4%) ont été considérés) a identifié les situations à haut risque hémorragique. Selon cet indicateur, près d'un tiers (28,6%) des patients débutant un traitement par NACO ont au moins une situation à risque hémorragique majoré et environ 4% en ont eu deux. Ces pourcentages ont été similaires dans les trois groupes (vrais incidents NACO, relais NACO, vrais incidents AVK). Cette proportion est importante si on la rapporte au nombre de patients ayant débuté un NACO au cours du seul dernier trimestre 2012, soient 104 000 personnes.

08.5 Programme d'étude

Dans l'indication FANV :

La Commission de la transparence a souhaité disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran (Pradaxa) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation de Pradaxa : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1ère ou de 2ème intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais, l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.

Pour répondre à cette demande, 4 études ont été proposées par le laboratoire :

- L'étude SPA (Stroke prevention and anticoagulants study) dont le protocole a été examiné par la HAS. Il s'agit d'une étude de type «cas-cohorte» (ou «cas-référent») utilisant une méthodologie PGRX (réseau de médecins généralistes et cardiologues, en France) sur 1550 cas (AVC avec FANV) et 3100 référents. Cette étude devrait documenter l'impact de PRADAXA en termes de morbidité cérébrovasculaire. Le rapport de résultats est attendu pour décembre 2015.

- L'étude BRI Global solutions est une étude rétrospective réalisée en France sur la base LPD-CSD (de 1200 médecins généralistes et 150 cardiologues). Son objectif était de décrire les conditions d'utilisation des AOC dont Pradaxa et des AVK. Les prescriptions ont été recueillies sur la période janvier 2013 – février 2014. Le protocole a été examiné par la HAS.

Les résultats présentés (données complémentaires déposées pour l'audition) mettent notamment en évidence que :

. Les patients naïfs d'anticoagulant débutent leur traitement anticoagulant par un AOC dans deux tiers des cas. Les patients déjà sous AVK gardent ce traitement dans 88% des cas. L'étude ne permet pas de mesurer le pourcentage de passage d'un AVK vers un AOC (switch) lié à une instabilité de l'INR.

. Lors de la mise sous anticoagulant oral, les AVK sont préférentiellement prescrits aux patients les plus âgés et ceux ayant davantage de pathologies associées. En revanche, ce choix ne semble pas totalement tenir compte des scores de risque embolique (CHA2DS2-VASC) ou des facteurs de risque hémorragique, ni de l'existence d'une maladie coronarienne ...

. A l'inverse, l'âge est un facteur majeur du choix posologique du dabigatran avec une forte tendance à prescrire des doses inférieures à 150 mg 2 fois par jour (110 ou 75 mg x2j) chez les patients les plus âgés.

- L'étude sur base de données (1160.144) demandée par l'EMA dont l'objectif est d'évaluer les potentielles utilisations hors AMM chez les nouveaux utilisateurs de Pradaxa en Europe. Le protocole est en attente, le rapport de résultats est attendu pour le premier trimestre 2016.

- L'étude sur les bases du SNII-RAM/PMSI dont le protocole n'a pas encore été déposée.

08.6 Résumé et discussion

8.6.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée

Les études randomisées disponibles permettent de conclure à la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j, avec une perte potentielle maximum d'efficacité minime pour la dose 220 mg (8%) et un peu plus importante (27%) pour la dose 150 mg. Pour la dose 220 mg, on peut prendre en compte le fait que le critère secondaire TVP proximale / EP montre une différence significative en faveur du dabigatran sur la population analysable qui présente une importante attrition. La supériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine n'est pas établie.

Ces résultats de non-infériorité ne sont pas compensés par un gain en matière de réduction des hémorragies majeures, le seul critère de sécurité qu'on puisse opposer aux événements constituant le critère principal d'efficacité. Les analyses en sous-groupe n'ont pas permis de démontrer formellement que la posologie de 150 mg/j avait la même efficacité que celle de 220 mg/j chez les patients chez qui elle est recommandée par le RCP, bien qu'elles tendent vers une telle démonstration.

Les comparaisons indirectes montrent la supériorité du rivaroxaban et de l'apixaban par rapport au dabigatran dans la prévention des ETEV. Cependant, en raison de leur méthodologie, ces résultats sont sujets à caution. En ce qui concerne les hémorragies majeures, il n'est pas possible de conclure de façon claire.

Les données observationnelles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions tirées des essais randomisés. Elles révèlent néanmoins une utilisation du dabigatran parfois non conforme aux préconisations du RCP : prescription pour des durées plus longues que celles testées dans les essais, surtout après chirurgie du genou et délai d'instauration du médicament après l'intervention chirurgicale plus long que celui évalué dans les essais.

En comparaison à l'énoxaparine (voie SC), la non-infériorité du dabigatran (per os) est établie en termes d'efficacité mais n'est pas compensée par une réduction du nombre des hémorragies majeures. La facilité d'utilisation du dabigatran, administré per os, apparaît un avantage très relatif: 1) du fait qu'un traitement de 5 semaines post-opératoires par voie parentérale pose peu de problèmes en pratique, surtout si on tient compte des séjours en rééducation après chirurgie. 2) parce qu'il apparaît que pour une majorité de patients, le traitement est instauré dans un délai supérieur à 24h.

On ne dispose pas de comparaison directe du dabigatran au rivaroxaban et à l'apixaban. Cependant, en comparaison à l'énoxaparine, le rivaroxaban et l'apixaban ont démontré dans les études randomisées une efficacité supérieure à celle de l'énoxaparine sans augmenter les hémorragies majeures de façon significative.

8.6.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

Dans cette indication, le dabigatran, dans une étude ouverte, a été non-inférieur à la warfarine, en termes d'efficacité et supérieur sur les hémorragies majeures pour la dose de 110 mg x2/j, et supérieur en termes d'efficacité et non-inférieur en termes d'hémorragies majeures à la dose de 150 mg x2/j.

Le bénéfice net, évalué sur un critère composé de la prévention des événements ischémiques et hémorragiques, n'a pas différencié significativement entre les deux traitements. La suggestion d'un bénéfice net dans RE-LY pour le seul dosage à 150 mg (analyse de Lip et al, 2013) demande confirmation. Selon cette analyse, ce bénéfice net en faveur du dabigatran n'est pas établi à la dose de 110 mg. Le dabigatran, aux deux posologies évaluées, entraîne par rapport à la warfarine, moins d'hémorragies intracrâniennes que la warfarine, mais plus d'hémorragies digestives. Le dabigatran augmente aussi de manière non significative le risque de syndrome coronarien aigu. Ainsi, il n'est pas établi que le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran, quelle que soit la dose, soit supérieure à la warfarine notamment dans certaines populations de patients à haut risque digestif et coronarien, comme les sujets les plus âgés.

On ne dispose ni de test biologique accessible en routine pour surveiller le degré d'anticoagulation ni d'antagoniste en cas d'hémorragie majeure menaçant le pronostic. L'examen des accidents hémorragiques survenus pendant les études montre que leur mortalité est moindre sous dabigatran qu'elle ne l'est sous warfarine, malgré l'utilisation d'antagonistes des effets de la warfarine. Le risque hémorragique lors des procédures réglées n'a pas été plus important sous dabigatran que sous warfarine, malgré un délai d'intervention après arrêt du traitement de 3 jours plus court sous dabigatran.

Sur la base des comparaisons indirectes, il ressort que :

- Par rapport au rivaroxaban, le dabigatran 110 mg x2/j ne paraît pas significativement différent en efficacité mais provoque moins d'hémorragies majeures. La posologie à 150 mg x2/j est plus efficace pour un risque d'hémorragie majeure non significativement différent. Le rivaroxaban n'augmente cependant pas le risque de syndrome coronarien aigu.
- Il n'existe pas de différence significative d'efficacité et de sécurité entre le dabigatran 110 mg et l'apixaban. De même, à la posologie de 150 mg x2/j, il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre dabigatran et apixaban, mais l'apixaban entraîne moins d'hémorragies majeures et n'augmente pas le risque de syndrome coronarien aigu.

Ces données peuvent cependant être biaisées d'une manière peu quantifiable par les différences de populations incluses et par la qualité des études prises en compte dans ces comparaisons.

L'examen des résultats des études pivot montre un avantage de l'apixaban, pour lequel un bénéfice a été démontré dans une étude en double insu par rapport à la warfarine aussi bien sur l'efficacité que sur la sécurité, ce qui se traduit par un bénéfice net significativement positif, avec un gain en matière de mortalité.

Les études (rétrospectives) réalisées à partir de la base de données MEDICARE ne sont pas susceptibles de modifier les analyses ci-dessus.

L'étude de Reilly pose la question de la nécessité ou non de la surveillance biologique du traitement anticoagulant par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque comme les patients très âgés, insuffisants rénaux et/ou de petits poids.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical). L'anticoagulant de 1ère intention prescrit peut-être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non infériorité par rapport aux HNF) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls, les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran etexilate), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale. Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la

thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si la $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Le rivaroxaban (XARELTO) peut-être prescrit, sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère lorsque la $\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$. Il doit être prescrit avec prudence lorsque $15 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale liée à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

On ne dispose pas d'un médicament antagoniste en cas de surexposition à l'un de ces trois anticoagulants (NACO), en particulier en présence d'hémorragies per ou post opératoires.

Les NACO ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche en l'absence de donnée clinique.

Compte tenu des éléments disponibles, la Commission considère que PRADAXA (dabigatran), comme XARELTO et ELIQUIS, est une alternative à la prescription de l'énoxaparine, en notant que XARELTO et ELIQUIS ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès, sans augmentation du risque hémorragique dans les études pivot.

09.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour, et sur les rapports de :

- l'ANSM⁸³ sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine^{84,85}.

Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire (y compris non valvulaire). Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (International normalized ratio).

Trois anticoagulants oraux non antivitamine K (NACO) sont actuellement disponibles : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont l'AMM en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

⁸³ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

⁸⁴ Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Rapport du 10 juin 2014 pour l'Académie nationale de médecine.

⁸⁵ Ce rapport se fonde sur des données cliniques d'efficacité et de tolérance, de pharmacovigilance. Il rappelle également les paramètres pharmacocinétiques (voies d'élimination...) et pharmacodynamiques (effet dose-réponse, délai d'action, antagonisation des effets anticoagulants, interactions médicamenteuses) des anticoagulants d'action directe (AOC).

lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* (soit un score CHA2DS2-VASc \geq 1) :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge \geq 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II),
- diabète,
- hypertension artérielle.

Ces trois médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. La question du taux de dabigatran sur les événements hémorragiques ou ischémiques reste posée.

Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré, et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux non AVK sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées⁸⁶).

L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu (et d'hémorragie digestive) par rapport à la warfarine.

⁸⁶ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. May 2014.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée

► La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen, sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (ETEVEV + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique.

► Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche ou du genou sont une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie. Chez ces patients, PRADAXA (dabigatran) est un traitement de 1^{ère} intention pour la prévention des événements thromboemboliques veineux.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est important. Disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique).

Les nouvelles données disponibles issues des essais cliniques (RE-NOVATE II, méta-analyses notamment) et des études observationnelles, confirment que PRADAXA n'apporte pas d'impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie (non documentée), par rapport à la prise en charge thérapeutique par énoxaparine, XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban), sachant que ces derniers ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEVEV + décès.

Par ailleurs, les résultats de l'étude post-inscription (étude PETRA), observationnelle réalisée en France montrent que les conditions d'utilisation de PRADAXA ne sont pas totalement conformes à l'AMM (RCP) :

- le délai d'administration dans les 4 heures après l'intervention n'est respecté que pour environ un quart des patients (PTH/PTG) ; l'instauration de PRADAXA ayant eu lieu le lendemain (délai>24h) pour 35,5% des patients après PTH, et pour 26,2% après PTG.

- les durées de la thromboprophylaxie sont aussi plus longues que celles recommandées dans le RCP, surtout après PTG : en cas de PTH, seuls 43,3% des patients ont une durée de traitement dans l'intervalle recommandé (28j-35j). En cas de PTG, seuls 1,4% des patients ont eu une durée moyenne de 10 jours (RCP), et plus de la moitié des patients (59,8%) ont eu une durée entre comprise entre 15 et 35j, et un quart au-delà de 35j.

De plus, cette étude suggère qu'en vie réelle la population traitée par PRADAXA est plus à risque que dans les essais cliniques. Ces résultats vont dans le sens de ceux de l'étude menée en France par la CNAMTS sur les bases du SNII-RAM et du PMSI qui montrent qu'en vie réelle l'utilisation des NACO chez des patients à risque hémorragique n'est pas rare : près d'un tiers (28,6%) des patients débutant un traitement par NACO (toutes spécialités et toutes indications confondues, lors du dernier trimestre 2012) ont au moins une situation « à risque » hémorragique majoré.

L'impact de PRADAXA sur l'organisation des soins, attendu du fait de l'absence de nécessité d'une surveillance biologique spécifique et de son administration orale n'est toujours pas démontré.

Ainsi, PRADAXA n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En l'état actuel des connaissances, PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA est modéré dans cette indication de l'AMM.

10.1.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

► La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FANV (FA non valvulaire) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et deux anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO).

► Dans ces conditions, PRADAXA dans cette indication est un médicament de 2ème intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran dans cette indication est moyen : l'étude pivot RE-LY contre warfarine a été réalisée en ouvert, ce qui rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques est important du fait de leur fréquence et/ou des conséquences souvent invalidantes qu'ils entraînent. La FANV est un facteur de risque d'AVC et d'ES dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population. Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014.

Les données disponibles ne permettent toujours pas de démontrer un impact de PRADAXA sur la mortalité versus AVK (warfarine).

De plus le dabigatran pourrait avoir un impact négatif sur la morbidité, au vu des données rapportées sur les syndromes coronaires aigus, effet indésirable non rapporté sous XARELTO ou ELIQUIS.

L'étude de la CNAMTS sur l'utilisation des NACO en France d'après les bases du SNII-RAM et du PMSI a mis en évidence que l'utilisation des NACO en vie réelle chez des patients à risque hémorragique n'était pas rare : près d'un tiers (28,6%) des patients débutant un traitement par NACO (toutes spécialités et toutes indications confondues, lors du dernier trimestre 2012) ont au moins une situation « à risque » hémorragique majoré. A noter que parmi les patients débutant un traitement par NACO, près de 10% avait plus de 80 ans et n'avait pas eu de surveillance de la fonction rénale.

L'impact de PRADAXA sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins reste non établi.

Ainsi, PRADAXA n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En l'état actuel des connaissances, PRADAXA dans cette indication n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA est modéré dans cette indication de l'AMM.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Réévaluation**

La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.